444

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1907

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le vendredi 19 juillet 1907, à 1 heure

PAR

Camille DUBS
Ancien externe des hôpitaux de Paris

RECHERCHES HISTOLOGIQUES

SUR LE

Pancréas diabétique et non diabétique

Contribution à l'étude du Diabète
Considéré comme un Syndrôme d'insuffisance langerhansienne

Président : M. THOINOT, *Professeur.*

Juges : MM. LANDOUZY, *Professeur.*
BALTHAZARD, *Agrege.*
Marcel LABBÉ, *Agrégé.*

Le Candidat repondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

PARIS
LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE
JULES ROUSSET
1, rue Casimir-Delavigne, 1
—
1907

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

Doyen	M. DEBOVE.
Professeurs	MM
Anatomie	.....
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale	GAUTIER.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD
Pathologie médicale	HUTINEL
	BRISSAUD
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique	CORNIL.
Histologie	.....
Opérations et appareils	SEGOND.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	GILBERT.
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	THOINOT.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	DEJERINE.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	HAYEM.
	DIEULAFOY.
	DEBOVE.
	LANDOUZY.
Maladies des Enfants	GRANCHER
Clinique de pathol. mentale et des malad. de l'encéphale.	JOFFROY.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND.
Clinique chirurgicale	LE DENTU
	TERRIER
	BERGER.
	RECLUS.
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN.
Clinique d'accouchements	PINARD.
	.....
Clinique gynécologique	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	Albert ROBIN.

Agrégés en exercice.

MM	MM	MM	MM
AUVRAY.	DESGREZ.	LEGRY.	PROUST.
BALTHAZARD.	DUPRE	LEGUEU.	RENON.
BRANCA	DUVAL.	LEPAGE	RICHAUD
BEZANÇON.	FAURE	MACAIGNE.	RIEFFEL (chef des Travaux anatomiques.
BRINDEAU.	GOSSET.	MAILLARD.	TEISSIER.
BROCA André	GOUGET	MARION.	THIROLOIX
CARNOT.	JEANSELME.	MAUCLAIRE.	VAQUEZ.
CLAUDE.	LABBE.	MERY.	WALLICH.
CUNEO.	LANGLOIS.	MORESTIN.	
DEMELIN.	LAUNOIS.	POTOCKI.	

Par délibération en date du 8 décembre 1798, l Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à eurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

Témoignage de mes sentiments les plus profonds d'affection et de reconnaissance.

A MES FRÈRES

A MES PARENTS

A MES AMIS

A NOTRE CHER MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR DELAMARE

A qui revient tout l'honneur de ce travail, qu'il nous a rendu agréable et aisé tant par les conseils qu'il nous a toujours prodigués que par l'aide constante qu'il nous a apportée.

A LA MÉMOIRE DE NOTRE TRÈS REGRETTÉ MAITRE

M. LE PROFESSEUR CHARRIN

Médecin des Hôpitaux

Professeur agrégé à la Faculté de médecine

Professeur au Collège de France

Officier de la Légion d'honneur.

A M. LE PROFESSEUR MONOD

A M. LE PROFESSEUR DIEULAFOY

A M. LE PROFESSEUR PINARD

A MM. LES PROFESSEURS SICARD, NOBÉCOURT,

WALLICH

MM LES DOCTEURS ARROU, BARBIER,

DUFOUR, GRIFFON

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX

Nous adressons tous nos sentiments de reconnaissance et de profond respect.

A M. LE PROFESSEUR THOINOT

Nous adressons nos remerciements les plus sincères pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de notre thèse.

INTRODUCTION

Pour résoudre la question de savoir si le diabète consécutif à la destruction du pancréas relève de la suppression des acini ou de celle des îlots de Langerhans, on a examiné histologiquement le pancréas de nombreux diabétiques et il faut reconnaître que les résultats obtenus jusqu'ici ont été assez variables ; parfois on a constaté l'intégrité absolue du viscère, souvent on a trouvé des altérations à la fois acineuses et insulaires, plus rarement, des altérations exclusivement acineuses ou insulaires.

Il est certain que les lésions acineuses et interstitielles ne sont pas propres aux diabétiques ; mais si nul n'ignore qu'elles se peuvent rencontrer chez les non-diabétiques, on est assez mal fixé sur le degré exact de leur fréquence chez les glycosuriques et chez les non-glycosuriques, et l'on peut encore écrire, comme le faisait M. Hallion, dans son remarquable rapport présenté le 25 septembre 1905, au Congrès de médecine de Liège : « Malheureusement on connaît mal la proportion des altérations pancréatiques sur des sujets pris au hasard. »

En va-t-il de même pour les anomalies insulaires? Le problème ne semble pas définitivement résolu car, aux dires des uns, les îlots des témoins sont *rarement* et *légèrement* lésés tandis qu'aux dires de quelques autres, ils seraient *autant* sinon *plus fréquemment et intensément* lésés que ceux des diabétiques.

De la discussion de ces faits apparamment contradictoires, de leur rapprochement avec les données fournies par la cytologie et par l'histophysiologie sont nées les trois théories de l'insuffisance acineuse, de l'insuffisance langerhansienne primitive et de l'insuffisance insulaire secondaire.

I. Théorie de l'insuffisance acineuse. — Formulée par les anciens anatomopathologistes et notamment par Hansemann, appliquée à certains cas par Gutmann, la théorie de l'insuffisance acineuse est actuellement encore défendue avec plus ou moins d'exclusivisme par Karakascheff, Lépine, Carnot, Herxheimer.

Comme la cellule hépatique, la cellule acineuse serait bipolaire; elle secréterait simultanément par son sommet dans la lumière de l'acinus (sécrétion exocrine) et, par sa base, dans les capillaires voisins (sécrétion endocrine).

D'après le professeur Lépine, la preuve de la participation des acini à la secrétion interne serait fournie par les expériences suivantes :

a) L'injection d'huile dans le canal de Wirsung, la simple ligature de ce conduit seraient suivies d'une augmentation du pouvoir glycolytique du sang ; l'exagération de la pression dans les conduits excréteurs du pancréas ne

pouvant agir sur les îlots de Langerhans, c'est en comprimant les cellules acineuses et en leur faisant déverser plus copieusement leurs produits de sécrétion dans les capillaires que la ligature du canal de Wirsung élèverait le pouvoir glycolytique du sang.

b) L'injection intravasculaire de trypsine exalte l'activité glycolytique du sang.

A ces faits, on peut, croyons-nous, objecter que nul cytologiste n'a vu les grains de zymogène s'accumuler dans le pôle basal de la cellule acineuse et que maints physiologistes (Hoppe-Seyler, Seegen, Arthus, Colenbrander) regardent la glycolyse sanguine comme un phénomène incertain ou cadavérique.

Il faut d'ailleurs ajouter que d'autres faits expérimentaux et anatomiques ont été invoqués en faveur de la théorie acineuse :

α. Dans des greffes pancréatiques suffisantes pour empêcher l'apparition du diabète, Ottolenghi a constaté la disparition des ilots de Langerhans. L'argument serait décisif si, dans une greffe analogue datant de quatre-vingt-douze jours, Laguesse n'avait observé « la présence d'éléments endocrines disséminés le long des tubes pancréatiques primitifs, persistants ».

β. Chez un certain nombre de diabétiques le parenchyme est altéré tandis que les ilots sont ou paraissent normaux.

Kasahara, Ssobolew, Schmidt, Weichselbaum et Stangl, Wright et Joslin, Gutmann, Joneway et Œrtel, Herxheimer, Carnot et Amet ont signalé des cas de ce genre.

Ces cas seraient des plus impressionnants si nous pouvions affirmer que de telles lésions ne se rencontrent jamais ou, du moins, très rarement chez les non-diabétiques.

Comme on le verra plus loin, nous avons cherché à démontrer qu'il n'en était rien ; aussi ne sera-t-on pas étonné de nous voir conclure avec MM. Thoinot et Delamare qu' « accepter la théorie acineuse c'est, en somme, admettre qu'*une même lésion* peut, sans cause appréciable, déterminer ou ne pas déterminer le diabète.

II. — Théorie de l'insuffisance langerhansienne primitive. — Défendue tour à tour par Ssobolew, Opie, Weichselbaum et Stangl, Finney, Thoinot et Delamare, la conception de l'insuffisance langerhansienne primitive a été plus récemment acceptée par Lancereaux, Sauerberck, Lazarus, Lorand, Hoppe-Seyler, Seibel, Thiroloix et Debré.

Les cellules des acini, glandes ouvertes à secrétion externe, déversent les produits de leur travail dans les origines du canal de Wirsung ; les cellules des îlots de Langerhans, glandes endocrines autonomes, livrent aux capillaires voisins les produits de leur activité. De la destruction de ces glandes closes résulte le diabète pancréatique. Recherchons quelle est la valeur des faits qui ont permis de formuler cette théorie.

« Chez des animaux privés de tout hydrate de carbone alimentaire, Jarotsky aurait constaté une atrophie des îlots. Comme cette atrophie insulaire s'accompagnait d'une atrophie acineuse, un doute légitime doit subsister.

β. Chez des animaux gavés de sucre, Ssobolew enregistre l'augmentation des grains élaborés par les cellules insulaires. De même, chez certains hyperglycémiques, J. Lépine, Thoinot et Delamare observent l'hypertrophie des formations langerhansiennes.

A vrai dire, on doit objecter que cette hypertrophie insulaire manque chez de nombreux hyperglycémiques et se peut rencontrer dans les maladies du foie (Ohlmacher), ainsi que dans les intoxications arsenicale et phosphorée (Carnot et Amet).

γ. Vassale, Schultze, Ssobolew, Laguesse et Dale constatent la persistance des îlots, la disparition des acini après la ligature du canal de Wirsung, opération qui, jamais, ne se montre diabétogène.

Il faut d'ailleurs reconnaître qu'Hansemann, Minkowski et Lombroso contestent les résultats des auteurs précédents. Suivant Minkowski, les îlots seraient englobés dans la destruction du parenchyme ; suivant Lombroso, les altérations acineuses et insulaires ne seraient ni profondes ni définitives.

δ. A l'autopsie des diabétiques, il n'est pas rare de trouver des lésions insulaires qui, certes, sont *qualitativement* et *quantitativement* assez variables, puisque l'on a signalé :

1° La diminution numérique des îlots (Diekhoff, Curtis, Sauerbeck) ;

2° Leur disparition complète (Ssobolew, Herzog) ;

3° Leur atrophie (Weichselbaum et Stangl, Schmidt) ;

4° Leur hypertrophie (Jean Lépine, Thoinot et Delamare) ;

5° La caryomégalie ;

6° La cytolyse de leurs éléments constitutifs (Weichselbaum et Stangl) ;

7° Leur dégénérescence graisseuse (Weichselbaum et Stangl) ;

8° Leur dégénérescence hyaline (Opie, Gentès, Hansemann) ;

9° Leur dégénérescence calcaire (Weichselbaum et Stangl) ;

10° L'infiltration et la dégénérescence pigmentaire (Thoinot et Delamare) ;

11° La sclérose (Lemoine et Lannois, Opie) ;

12° L'apoplexie (Weichselbaum et Stangl).

On ne saurait évidemment affirmer l'*absolue spécificité* de ces lésions, puisque la plupart d'entre elles se peuvent rencontrer chez les témoins : Sauerbeck mentionne la diminution numérique, Dieckhoff et Schlesinger notent la disparition, Dieckoff voit l'atrophie, Ohlmacher, l'hypertrophie, tandis que Ssobolew, Opie, Carnot et Amet enregistrent les dégénérescences graisseuse et hyaline. La dégénérescence pigmentaire est observée par Opie, la sclérose par Opie, Ssobolew, Sauerbeck, l'apoplexie par Sauerbeck, l'infiltration carcinomateuse par Weichselbaum et Stangl.

Les recherches d'Opie, Ssobolew, Schlesinger, Finney, Mollaret, Sauerbeck tendent d'ailleurs à prouver que les altérations langerhansiennes ne sont ordinairement ni fréquentes, ni graves chez les témoins, tandis que les observations de Dieckhoff, Ssobolew, Schmidt, Wright et Joslin,

Herzog, Thoinot et Delamare, Sauerbeck semblent démontrer le rôle diabétogène de certaines lésions insulaires qui sont électives, sinon spécifiques.

On n'en a pas moins invoqué contre la théorie insulaire les deux objections suivantes :

1° Les îlots peuvent être intacts chez certains diabétiques ;

2° Les îlots peuvent être fréquemment et intensément lésés chez les non diabétiques.

L'intégrité des îlots, constatée dans certains diabètes, ne constitue pas une objection bien sérieuse à la théorie qui nous occupe, car rien ne prouve l'origine pancréatique de ces diabètes.

On ne peut raisonnablement s'attendre à voir l'atrophie langerhansienne constituer le substratum anatomique de toutes les glycosuries. On conçoit même très clairement que certaines hyperglycémies puissent, à un moment donné, solliciter les défenses naturelles de l'organisme et déterminer l'hypertrophie des glandes closes dont la sécrétion interne agit sur le métabolisme des hydrates de carbone.

Par contre, il est très important d'être définitivement fixé sur le degré de fréquence et surtout sur le degré d'intensité des altérations insulaires trouvées chez les non diabétiques : c'est pourquoi nous avons cru intéressant d'étudier à ce point de vue non seulement le pancréas de trois diabétiques, mais encore celui de cinquante non diabétiques.

III. Théorie de l'insuffisance insulaire secondaire. — Pour les partisans de l'insuffisance langerhansienne primitive, les îlots sont, conformément à l'opinion de Diamare, des glandules endocrines absolument indépendantes du parenchyme exocrine qui les environne. C'est ainsi que Thoinot et Delamare ont vu des îlots subsister *à l'état d'isolement* complet dans le tissu connectivo-adipeux qui remplaçait les acini complètement détruits d'un pancréas lithiasique.

Telle n'est pas l'opinion de Laguesse qui, avec Lewaschew, pense que chaque acinus, après avoir secrété suivant le mode exocrine se transforme en îlot endocrine, puis redevient acinus. La réalité de ces perpétuelles transformations serait prouvée par l'existence de formes de transition entre l'acinus et l'îlot (déconstruction d'acinus), entre l'îlot et l'acinus (reconstruction d'acinus).

Ces notions, encore discutées, ont été appliquées à l'anatomie pathologique par Curtis et Gellé. Ces auteurs admettent qu'une lésion du tissu acineux ou périacineux peut s'opposer à la transformation des acini en îlots, perturber la sécrétion interne du pancréas et, par suite, provoquer le diabète.

Ainsi, à côté du diabète par insuffisance insulaire primitive, il y aurait des diabètes liés à l'insuffisance insulaire secondaire, consécutive à une lésion parenchymateuse.

Cette lésion parenchymateuse déterminerait soit l'altération secondaire, soit l'agénésie des îlots. On trouverait alors un nombre considérable de formes de transition plus ou moins anormales,

Acceptée par Hallion, la théorie de Laguesse, Curtis et Gellé semble s'appliquer assez bien aux cas nombreux dans lesquels on trouve des lésions mixtes acino-insulaires.

Elle cadre moins bien, il faut le reconnaître, avec ceux dans lesquels l'examen microscopique ne décèle que des lésions électives acineuses ou insulaires. Elle n'explique guère pourquoi les altérations parenchymateuses épargnent parfois les îlots.

Le simple coup d'œil jeté sur les théories qui actuellement se proposent d'expliquer l'origine anatomique du diabète pancréatique suffit, croyons-nous, à montrer qu'il est nécessaire, non seulement d'étudier histologiquement les acini et les îlots des diabétiques, mais encore ceux d'une série assez grande de sujets morts de toute autre affection.

C'est la tâche que nous avons entreprise dans le présent travail qui comprendra les trois parties suivantes :

I. — Exposé de la technique mise en œuvre et du matériel employé ;

II. — Etude du pancréas de trois diabétiques ;

III. — Etude du pancréas de soixante-quatre témoins, dont quatre enfants et dix porcs.

I

MATÉRIEL D'ÉTUDE ET TECHNIQUE

Nos travaux ont porté :

1° Sur trois pancréas de diabétique (un diabète bronzé, un diabète maigre, un diabète gras) ;

2° Sur cinquante (1) pancréas d'hommes et femmes adultes morts d'affection chronique ou aiguë quelconque, mais exempts de toute glycosurie ;

3° Sur quatre pancréas d'enfants, de 1 à 6 ans, dus à l'extrême obligeance de notre regretté maître M. le professeur Charrin ;

4° Sur dix pancréas de jeunes porcs de 18 mois environ ; il s'agit ici de pièces absolument fraîches, que nous nous sommes procurées aux abattoirs de la Villette, dans les trois heures qui suivirent la mort de ces animaux.

Quant aux pancréas humains, nous les avons recueillis à l'amphithéâtre de l'hôpital Andral, pendant la saison froide, dans un délai variant de vingt-quatre à trente-six heures après le décès, c'est-à-dire dans des conditions aussi favorables que possible pour obtenir de bonnes pré-

(1) Nous avons, en réalité, étudié 83 pancréas humains, mais pour ne conserver que des pièces bien fixées et exemptes de toute altération cadavérique, nous avons éliminé toutes celles qui ne remplissaient pas parfaitement ces conditions.

parations d'un organe fragile et facilement altéré par l'autodigestion et la putréfaction.

De chacun de ces pancréas, nous avons pris trois petits cubes de 5 à 6 millimètres de côté ; ces fragments ont été prélevés respectivement dans la tête, le corps et la queue de la glande et traités suivant la technique que nous allons exposer.

Fixation. — Nous n'avons retenu des nombreux moyens de fixation que les deux suivants :

1° Les pièces destinées à être coupées à la congélation ont été fixées au formol. Nous avons utilisé le formol à 40 p. 100 d'aldéhyde formique additionné de dix fois son volume d'eau. Ce procédé nous a permis d'obtenir, avec le microtome à congélation de Jung, des coupes beaucoup plus minces que si nous avions opéré sur des morceaux fixés avec tout autre liquide ;

2° Le matériel à inclure a été laissé de six à douze heures dans le formol picro-acétique ou mélange de Bouin ainsi composé :

Acide picrique, solution aqueuse saturée	75	cmc.
Formol à 40 p. 100	20	—
Acide acétique cristallisable	5	—

Inclusion. — Une fois fixées, les pièces ont été lavées à l'eau distillée, puis déshydratées soigneusement par toute la gamme des alcools de 40° à 90°. Après un séjour de six heures dans l'alcool absolu et de trois heures dans le xylol, elles ont été laissées deux heures dans un mélange de xylol et de paraffine, portées ensuite dans la

paraffine pure fusible à 50°, et maintenues pendant deux heures dans l'étuve à 55°.

Collage. — Nos fragments de pancréas ainsi inclus ont été jetés dans un moule et refroidis aussi promptement que possible, condition indispensable pour conserver à la paraffine toute son homogénéité.

Chacun de nos blocs est à ce moment bon à être coupé ; avec le microtome de Minot nous les avons débités en coupes de 1/150 de millimètre d'épaisseur et collés à l'eau albumineuse glycérinée.

Congélation. — Les pièces fixées au formol à 10 p. 100 ont été coupées à la congélation avec le microtome de Jung. Sur le porte-objet métallique de l'appareil, après avoir déposé notre fragment d'organe, nous vaporisons un jet de chlorure de méthyle ; la plaque subit un refroidissement considérable et l'objet se congèle ; nous le coupons à sec en pellicules aussi fines que possible que nous utilisons immédiatement après quelques minutes de lavage.

Beaucoup moins fines que les coupes à la paraffine, les coupes à la congélation présentent cependant l'avantage d'être obtenues en quelques minutes, de permettre la recherche des graisses, et d'éviter les manipulations de l'inclusion, qui ne sont jamais sans altérer quelque peu les éléments cellulaires d'un organe aussi délicat que l'est le pancréas.

Coloration. — Nous sommes maintenant en possession de deux séries de coupes : les unes paraffinées, les autres congelées. Quel parti allons-nous en tirer ? Nous examinerons successivement les procédés de coloration utilisés ici pour chacune de ces deux séries ; nous rappellerons les

éléments mis en évidence par les méthodes que nous avons adoptées après avoir rejeté celles qui nous paraissaient le moins apte à atteindre le but que nous poursuivons dans ce travail.

Les coupes collées à l'eau albumineuse ont été débarrassées de la paraffine par le passage successif dans le xylol et l'alcool (cinq minutes dans chacun d'entre eux).

Après un lavage de quelques minutes à l'eau distillée, nous les avons colorées.

1° La double coloration classique par l'hématoxyline et l'éosine orange nous a permis de mettre en évidence les éléments nucléaires et protoplasmiques de nos préparations.

Sous l'action de l'hématoxyline d'Ehrlich la chromatine des noyaux prend une teinte bleu intense ; les pièces lavées à l'eau sont alors portées dans une solution d'éosine orange à 1 p. 100, lavées de nouveau, déshydratées et montées dans le baume de Canada. Le protoplasma des cellules est vivement coloré en rouge orange.

2° Le bleu polychrôme de Unna a été pour nous un colorant précieux pour la numérationn des îlots de Langerhans et la recherche des mastzellen dans le pancréas. En effet les coupes traitées par le bleu polychrôme, différenciées par un mélange de glycérine et d'éther, lavées et montées dans le baume, présentent au faible grossissement (Micr. Leitz. obj. 4, oc. 2) des taches claires que l'on reconnaît facilement avec un objectif plus fort. Ce sont les cellules insulaires qui ont pour le bleu polychrôme de Unna une élection plus faible que le tissu ambiant et

se mettent en évidence en bleu clair, au milieu du parenchyme pancréatique fortement teinté.

3° Pour l'étude du tissu conjonctif, nous avons rejeté la méthode du picro-bleu qui ne nous a pas paru électif pour l'organe qui nous intéresse.

Nous avons de même abandonné les méthodes de Mallory, de Van Gieson et nous nous sommes contentés du procédé de Ramon y Cajal (1) qui nous a donné ici de meilleurs résultats.

Les coupes déparaffinées et lavées sont laissées pendant une demi-heure dans le Carmalun de Mayer qui colore en rouge les éléments nucléaires. Après lavage on les soumet quelques secondes à l'action d'un mélange d'acide picrique et de carmin d'indigo qui donne une teinte bleu verdâtre aux fibres conjonctives. Le cytoplasme prend une teinte jaune pâle.

4° La méthode de Cajal différencie nettement les noyaux cellulaires et les fibres conjonctives ; mais ne met pas nettement en lumière les fibres élastiques. Pour la recherche de celles-ci, deux procédés ont retenu notre attention.

a) Avec la méthode de Weigert, on laisse pendant 40 minutes les pièces dans la solution alcoolique de fuchsine acide résorcinée ; on leur fait subir la différenciation dans l'acide chromique à 1 p. 100 et on monte dans le baume.

Les fibres élastiques apparaissent alors presque noires sur un fond tout à fait clair, mais les éléments cellulaires

(1) Formule du mélange de Cajal :

Carmin d'Indigo	1 gramme.
Solution saturée d'acide picrique.....	200 cmc.

ne sont pas teints ; anssi avons-nous demandé au mélange tétrachrome de M. G. Delamare « la coloration élective et simultanée des noyaux cellullaires, des fibres conjonctives, élastiques et musculaires.

b) Avec ce procédé la quadruple différenciation des noyaux, des fibres conjonctives, élastiques et musculaires est obtenue *en un seul temps et sur une même coupe.*

« Pour préparer ce mélange, on prend *un volume* de la solution suivante :

Orcéine (Grübler).....	1 gr.
Acide chlorhydrique.....	1 cmc.
Alcool absolu.....	50 —

« On ajoute un *volume égal* de la deuxième solution ainsi constituée :

Hématoxyline acide d'Ehrlich.....	2 cmc.
Fuchsine acide (Grübler) sol. aq. sat.).	1 —
Acide picrique (sol. aq. sat. à chaud).	200 —

« Ce liquide assez stable est susceptible de se conserver au moins pendant une semaine.

« Les coupes de matériel fixé soit par l'acool à 90°, soit par le formol à 10 p. 100 ou par le liquide de Bouin sont collées avec l'eau distillée, déparaffinées, puis trempées dans l'eau légèrement acide et immergées dans le mélange tétrachrome maintenu à 45°.

« Après un séjour de 20 à 30 minutes dans le bain colorant, les coupes sont lavées un instant dans l'eau acidi-

fiée (IV à V gouttes d'acide chlorhydrique pour 100 centimètres cubes d'eau). Après un très rapide passage dans l'eau de source pour obtenir le bleuissement de l'hématoxyline, elles sont déshydratées (alcools, xylol) et montées dans le baume.

« On constate alors que l'hématoxyline colore en violet les noyaux, que l'acide picrique colore en jaune le protoplasme et les fibres musculaires, tandis que la fuchsine acide teinte en rose les fibres conjonctives et que l'orcéine dessine en noir les fibres élastiques. »

5° Enfin nous avons appliqué à nos recherches le procédé, imaginé par M. G. Delamare, de fixer et colorer en masse simultanément, des fragments d'organes.

« En additionnant 10 centimètres cubes de carmin de Mayer de 2 centimètres cubes de formol à 40 p. 100, on obtient un liquide qui possède des propriétés fixatrices et colorantes susceptibles d'être utilisées avec profit pour les études des coupes en série.

« Pour des fragments de 4 millimètres de côté sur 1 millimètre d'épaisseur, l'immersion doit être prolongée de 48 heures.

« Au bout de ce temps, les noyaux sont colorés et le matériel peut être inclus à la paraffine ou coupé à la congélation.

« La coloration nucléaire en masse est suffisante pour permettre l'emploi ultérieur d'un colorant plasmatique.

« Elle n'est jamais ni excessive ni diffuse.

« Ajoutons que, contrairement au vert de méthyle osnié, le formol carminé est stable et progressif. »

Nous avons pu à l'aide de cette technique étudier le nombre et le volume des îlots de Langherans.

6° Les préparations obtenues par la congélation suivant la technique ci-dessus exposé nous ont permis de rechercher la graisse. Pour cela on fait agir sur les coupes, pendant 24 à 36 heures, une solution à 1/50 d'acide osmique.

Au sortir du réactif osmique les pièces sont soigneusement lavées à l'eau distillée et montées : les unes dans la glycéryne, les autres dans le baume de Canada après passage dans l'alcool absolu et le xylol.

Enfin, utilisant un procédé dû à M. G. Delamare, nous avons soumis pendant 1 heure à l'action du carmalun de Mayer les coupes les plus fines des pièces congelées avant de les mettre dans l'acide osmique. La présence du carmin n'a nullement empêché l'action de ce réactif et nous a permis de mettre nettement en évidence les éléments nucléaires en même temps que les éléments adipeux interstitiels et parenchymateux.

Numération. — Il nous reste à dire quelques mots de la technique suivie pour la numération des îlots de Langerhans dans le pancréas.

Abandonnant la méthode de numération par *champs de microscope*, préconisée par Opie, Sauerheck et Laguesse, nous avons pensé obtenir des résultats plus exacts sans compliquer notre besogne en donnant à nos coupes des formes géométriques simples de dimensions bien connues calculées au dixième de millimètre, permettant d'établir très exactement la surface de celles-ci.

Dans toutes nos numérations nous avons pris des coupes de 1/150 millimètre d'épaisseur que nous avons étudiées sur un microscope muni d'une platine mobile, pouvant être déplacée de gauche à droite et d'avant en arrière. Le déplacement est mesuré à l'aide de verniers sur deux divisions en millimètres.

Méthodiquement, à l'aide du charriot, nous avons promené sous l'objectif du microscope chacun des points de la préparation, et compté un à un les îlots qui se présentaient à nos yeux. L'observation rigoureuse des indications de l'échelle métrique de la platine nous a permis de compter tous les îlots et une fois seulement chaque îlot.

Ceci fait, et connaissant la surface de la pièce à quelques centièmes de millimètre carré près, nous avons ramené tous nos résultats au millimètre carré.

De chaque pancréas nous avons fait la numération de trois coupes de fragments prélevés dans la queue de cet organe, et calculé la moyenne des chiffres obtenus. Le même travail a été répété sur les 64 pancréas que nous avions en chantier et sur trois pancréas de diabétiques que nous avons eu la bonne fortune de nous procurer.

Quant au *volume des îlots*, c'est par l'examen de coupes rigoureusement seriées que nous avons pu faire une étude des différentes variétés : car tel amas que dans une coupe isolée nous aurions noté sous la mention *petit*, nous aurions pu le retrouver dans les suivantes pour mériter le nom de *moyen*, puis de *gros*. Ici nous avons repris la

technique de E. Laguesse telle qu'il l'a exposée dans sa magistrale revue générale sur l'histologie du pancréas (1).

(1) *Revue générale d'histologie*, fasc. 5, t. II. E. Laguesse. Le pancréas. Deuxième partie : La glande endocrine.

II

ETUDE DU PANCRÉAS DIABETIQUE

Après avoir esquissé un aperçu historique de la question, nous exposerons les résultats de nos recherches qui ont porté sur trois cas jusqu'à présent inédits.

APERÇU HISTORIQUE

De la communication de Lancereaux à l'Académie de Médecine, en 1877, date en réalité l'histoire des lésions du pancréas au cours du diabète.

Mais avant Lancereaux, Chopart le premier, en 1830, signale incidemment une altération du pancréas chez un diabétique.

En 1846, Bouchardat, qui étudie le rôle du pancréas dans la digestion et le métabolisme des hydrates de carbone, appelle l'attention des médecins sur l'état de ce viscère chez tous les glycosuriques. Bien que n'ayant pas eu l'occasion de pratiquer d'autopsie de diabétiques, l'auteur avait entrevu le diabète d'origine pancréatique.

Cette théorie, que lui-même n'admit qu'avec beaucoup de réserve, ne fut pas partagée par ses contemporains.

Claude Bernard signale deux cas d'autopsies de diabétiques présentant des pancréas excessivement petits, il déclare néanmoins que l'organe intéressé n'est autre que le foie qui « loin d'avoir perdu ses fonctions, pèche, au contraire, par un fonctionnement trop actif et par une vitalité exubérante ».

En 1862, Frerichs, frappé de la fréquence des maladies du pancréas dans le diabète, recherche systématiquement l'état de ce viscère chez les glycosuriques et trouve, sur 9 cas, cinq fois de l'atrophie et de la dégénérescence graisseuse.

Deux ans plus tard, 1864, Recklinghausen, faisant l'autopsie de deux diabétiques, signale chez l'un une tumeur du pancréas, sphérique, de la grosseur d'une tête d'enfant, consistant en un sac fibreux plein d'un liquide aqueux trouble et jaune.

Dans le second cas il note des concrétions dans le conduit pancréatique ectasié avec destruction de parenchyme glandulaire.

Plus tard, Silver publie le cas d'un diabétique dont le « le pancréas avait subi une dégénérescence graisseuse totale, avec disparition des éléments glandulaires et calcification de quelques points ».

Peu après Harnach constate, à l'examen microscopique du pancréas d'un homme mort de glycosurie, une infiltration graisseuse très étendue.

En 1875, Frison trouve à l'autopsie d'un homme ictérique et glycosurique une pancréatite suppurée intéressant toute la glande.

Enfin Lécorché, dans son *Traité du diabète*, résume la

question des altérations du pancréas ; il reconnaît que fréquentes sont les lésions de cette glande dans certaines formes de glycosurie, mais n'arrive pas à tirer de ces constatations anatomiques une relation de cause à effet entre les altérations profondes du viscère et les manifestations cliniques qui les traduisaient extérieurement.

Néanmoins, la voie était tracée, et c'est Lancereaux qui, le premier, en 1897, orienta la question et « érigea en véritable doctrine l'histoire des rapports des lésions du pancréas et du diabète ». Dans son mémoire à l'Académie de médecine, il publie deux observations inédites de diabète avec altérations du pancréas. Dans le premier de ces cas, il a trouvé la glande atrophiée et indurée dans ses extrémités caudale et céphalique, le tiers moyen n'existait plus en tant que glande, le canal excréteur était imperméable, et les cellules glandulaires avaient subi la dégénérescence graisseuse.

La seconde observation était celle d'un diabétique dont le pancréas, siège de la principale lésion, petit, jaunâtre, très atrophié, présentait de la dégénérescence de toute la substance glandulaire. De plus, les canaux pancréatiques très dilatés étaient bourrés de nombreux calculs de carbonate de chaux.

De l'étude minutieuse de ces deux cas, se basant d'autre part sur les constatations publiées par Cawley, Chopart, Frérichs, l'auteur n'hésitait pas à conclure « à une relation causale entre les altérations graves du pancréas et le diabète sucré ». Il mettait ainsi en lumière un type spécial de diabète : « le diabète maigre », auquel il devait bientôt attribuer un cortège symptomatique particulier.

En 1879, il inspirait la thèse de Lapierre « Sur le diabète maigre dans ses rapports avec les altérations du pancréas ». Dans ce travail sont exposées les idées du maître à cette époque. On y retrouve les observations parues jusqu'à cette date, plus quatre observations dues à Lancereaux, deux d'entre elles ne sont autres que celles qui furent présentées à l'Académie de médecine en 1877. Les deux autres sont des observations sans autopsie qu'il reprendra et commentera plus tard dans ses leçons de clinique.

A cette époque, Silver et Irving constatent chez un diabétique de 19 ans, un pancréas dur, noduleux et atrophié ; chez un autre, Bréchemin trouve de la lithiase de la glande.

La même annnée, Rühle, à Berlin, cite un cas de sclérose du pancréas avec kyste du canal de Wirsung chez un diabétique.

Deux ans plus tard, Israël publie un mémoire intitulé : deux cas de nécrose d'organes internes au cours du diabète sucré.

Gueillot rapporte en 1881 un cas de dégénérescence graisseuse du pancréas avec sclérose périlobulaire.

Notta (1881), à l'autopsie d'un diabétique, a constaté de la dégénérescence graisseuse de tous les organes ; cette altération était beaucoup plus marquée dans le pancréas.

En 1882 Laplick, sur vingt cas de diabète, trouve trois fois des lésions du pancréas. Il s'agissait d atrophie pour le premier, d hyperhémie pour le second, de dégénérescence graisseuse avec kyste pour le troisième.

Band et Windle en 1883 observent de la dégénéres-

cence granuleuse des acini dans le pancréas d'un diabétique mort dans le coma. Dans un second cas la glande était dure, petite, sclérosée, dans un troisième elle était réduite à une masse fibreuse de 35 grammes.

En Italie, Ferraro publie cinq cas de diabète avec altérations pancréatiques : dégénérescence trouble, graisseuse, sclérose, nécrose.

En 1885, Frérichs appelle l'attention sur deux observations où le diabète avait succédé immédiatement à des affections aiguës terminées par suppuration du pancréas. »

Lancereaux présente en mai 1888 une nouvelle communication à l'Académie de Médecine « sur le diabète sucré en rapport avec les altérations du pancréas ». Dans les quatre observations détaillées qu'il publie, il cite des lésions de dégénérescence graisseuse avec atrophie de l'organe pour le premier cas ; sa transformation fibro-graisseuse, chez le second, enfin atrophie et dégénérescence graisseuse des troisième et quatrième.

Pillet (1889), Boutard (1890), Giorgi (1890) dans leurs revues générales sur les altérations du pancréas et les types de diabète, n'apportent aucun fait nouveau.

Peu après, en 1895, paraît le très intéressant mémoire de Lemoine et Lannois. Ceux ci, à l'inverse de leurs devanciers, négligent quelque peu l'examen macroscopique du pancréas et se rapportent entièrement à l'étude microscopique, pour juger de l'état de l'organe. Ils donnent une bonne description de sclérose inter et intra-veineuse « allant jusqu'à la dissection de l'acinus et à la cirrhose mono-cellulaire ».

Sandmeyer, l'année suivante, trouve exempt de toute lésion microscopique et macroscopique le pancréas d'un enfant mort diabétique. En même temps, Williamson rapporte deux cas nouveaux avec lésions scléro-kystiques, atrophie et dégénérescence graisseuse de la glande.

Cette même période qui aura vu se généraliser l'étude histologique des lésions organiques, sera pour l'expérimentation une ère féconde en découvertes. Les expériences retentissantes de Minkowski et von Mering, confirmées par Lépine, Hédon, Thiroloix et de Dominicis viendront démontrer l'authenticité du rapport entre le diabète et le pancréas. Mais il n'entre pas dans le cadre de notre sujet d'analyser ici ces importants travaux ; nous retiendrons seulement que c'est à la suite de ces nombreuses expériences, et principalement celle de l'ablation partielle du pancréas avec greffe sous-cutanée, que la théorie de la double sécrétion pancréatique a pris corps. Mais si, à cette époque, l'on savait de quels éléments du pancréas relevait la secrétion externe ou intestinale, on ignorait encore le centre d'élaboration de la secrétion interne, dont le rôle important dans la régulation du métabolisme des hydrates de carbone était généralement admis.

Laguesse, dans une première note à la Société de Biologie, 20 juin 1893, laisse entrevoir la localisation de la secrétion interne de la glande en certaines régions définies : les îlots de Langerhans.

« Sur ces fœtus de 20 centimètres, écrit-il, comme sur l'enfant nouveau-né, on trouve de très nombreux îlots de Langerhans dérivés de l'épithélium, et en rapport, sans doute, avec une sécrétion interne.

Dans une seconde note à la Société de Biologie, 29 juillet 1893, il se prononce d'une manière plus catégorique sur le rôle endocrine des cellules des îlots de Langerhans.

Ces cellules, dit l'auteur, ne sont pas immuables « elles passeraient exclusivement de l'état acineux à l'état d'îlot plein (endocrine) et réciproquement, fournissant ainsi alternativement, par une sorte de balancement régulier : sécrétion interne et sécrétion externe... Ces îlots sont par conséquent des portions du tissu secréteur transitoirement modifiées pour s'adapter à une fonction nouvelle qui est vraisemblablement la sécrétion interne. »

Cependant, les auteurs qui, à ce moment, affirment de plus en plus les relations pathologiques du pancréas et du diabète, semblent ignorer le rôle endocrine des îlots.

Fleiner signale les lésions scléreuses et les foyers de nécrose trouvés dans le pancréas d'un diabétique gras.

Schabad découvre de la pigmentation cellulaire avec dégénérescence vacuolaire et peut-être légère prolifération conjonctive.

Avec Hanseman la question prend une allure un peu spéciale. Il cherche à établir méthodiquement une forme définie de lésion pancréatique qui serait le substratum anatomique du diabète. Ce serait pour lui une forme particulière de l'organe, qu'il désigne sous le nom d'atrophie granuleuse « granularatrophie », comparable à certaines formes de l'atrophie granuleuse des reins.

Dans cet exposé, qui date de 1894, Hansemann ne fait nullement mention de l'état des îlots.

Laguesse avait cependant fourni sur la signification des

îlots des notions assez précises mais qui, semble-t-il, passèrent complètement inaperçues.

Cependant, quelques années après, 1899, Diamare, contrairement à la théorie de Laguesse, s'attache à montrer la constance des îlots qui, une fois formés, persistent dans leur état définitif pendant toute la vie fonctionnelle de l'individu. A cette théorie, dite « théorie de la pérennité des îlots », se rattacheront Ssobolew et un grand nombre d'autres anatomo-pathologistes. Ainsi, admettant d'une part, l'immuabilité de ces formations insulaires, d'autre part, l'existence d'une sécrétion interne élaborée dans ces glandes closes, sécrétion qui présiderait à la régulation du métabolisme des hydrates de carbone, ces auteurs étaient tout naturellement amenés à attribuer à une lésion des îlots les troubles fonctionnels du diabète. C'est dans cette voie que se dirigeront les recherches des histologistes que la question de la pathogénie du diabète intéressait alors.

Dieckhoff, un des premiers, constate chez deux diabétiques la diminution des « follicules interlobulaires » ; mais, observant l'intégrité de ces formations chez d'autres diabétiques et leur absence chez deux sujets exempts de glycosurie, il ne peut établir une relation de causalité certaine entre l'absence de ces « follicules » et la présence du diabète pancréatique.

En 1896, Kasahara signale l'intégrité des îlots chez deux diabétiques, leur diminution numérique chez un troisième. Cet auteur, dans une numération d'îlots faite sur 83 pancréas témoins, montre que leur nombre est toujours très variable.

Quelques années plus tard, en 1900, Ssobolew signale l'absence complète des îlots dans le pancréas de deux diabétiques Comme, d'après ses expériences, les îlots demeurent normaux après la ligature des canaux de Wirsung et se modifient sous l'influence d'une alimentation riche en hydrates de carbone, Ssobolew conclut que l'absence complète des formations langerhansiennes constitue une des lésions causales du diabète.

Opie, dans ses remarquables mémoires de 1900 et 1901, décrit différents types de pancréatites interstitielles.

1° La pancréatite syphilitique congénitale qui épargne les îlots.

2° Les pancréatites de l'adulte, qu'il subdivise en deux groupes suivant que le tissu conjonctif est plus abondant entre les lobules pancréatiques ou dans l'intérieur des lobules. D'où la division en cirrhose interlobulaire et cirrhose intralobulaire ou péri-acineuse.

Tandis que la sclérose interlobulaire à point de départ canaliculaire, épargne, primitivement au moins, les îlots, la sclérose intralobulaire péri-acineuse frappe de bonne heure les formations insulaires. Une seule fois, sur onze cas, Opie vit le tissu fibreux envahir les îlots.

Il y avait eu d'ailleurs dans ce cas des symptômes diabétiques évidents bien que de courtes durée.

Dans trois cas de sclérose péri-acineuse, les îlots étaient frappés, envahis par les fibres conjonctives ; les cellules insulaires elles-mêmes étaient atrophiées. Or, deux fois sur trois, il y avait eu diabète ; le troisième cas avait présenté de l'hématochromatose et avait succombé à une fièvre ty-

phoïde intercurrente qui, peut-être, avait empêché la glycosurie de se manifester.

D'autre part, Opie signalait deux fois la dégénérescence hyaline des îlots chez des sujets diabètiques. Dans la première observation, la masse hyaline disposée en cordons tortueux comprimait les cellules insulaires aupoint de les rendre méconnaissables.

Dans la seconde, le pancréas du sujet : diabétique et tuberculeux, ne présentait histologiquement qu'une très légère augmentation du tissu fibreux intracineux ; les acini, les canaux excréteurs, les vaisseaux étaient intacts.

Par contre, presque tous les îlots renfermaient une matière homogène, colorable par l'éosine : c'était de la matière hyaline amassée en amas polygonaux ou arrondis qui refoulait les cellules atrophiées et souvent même méconnaissables.

La lésion était ici élective et presque spécifique et Opie n'hésita pas à conclure que la lésion langerhansienne est bien la cause des diabètes pancréatiques.

Gentès, en 1901, trouve à l'autopsie de trois diabétiques un pancréas normal, les deux autres altérés ; dans un des deux organes malades, il constate de la sclérose péri et intra-langerhansienne, dans l'autre de la dégénérescence hyaline de quelques acini et de quelques îlots.

Hansemann reprend, en 1901, la question et s'intéresse cette fois-ci aux îlots que jusqu'alors il semblait ignorer.

Sur trente-quatre pancréas de diabétique il ne trouve jamais : ni la disparition complète des îlots, ni leurs altérations électives.

Il note cependant la diminution numérique de ces glan-

des closes, et, parfois même leur dégénérescence hyaline, mais toujours avec des lésions concommitantes de la glande acineuse.

Pour lui, il n'existe pas de relation causale entre les lésions insulaires et le diabète.

Weichselbaum et Stangl ne partagent pas les idées d'Hansemann, et, de l'étude de trente-trois pancréas diabétiques, ils arrivent à conclure : 1° à l'intégrité à peu près complète des îlots dans les pancréatites non diabétiques et dans la glycosurie d'origine cérébrale ; 2° à l'existence fréquente d'altérations langerhansiennes chez les diabétiques. Ces altérations, qu'il s'agisse d'atrophie des cellules, de vacuolisation et liquéfaction protoplasmique, de sclérose insulaire ou d'hémorragies extra-insulaires, aboutissent à la disparition plus ou moins complète des îlots.

La dégénérescence hyaline des îlots diabétiques fut constatée deux fois sur neuf cas par Wright et Joslin cette même année 1902.

En même temps, Ssobolew, dans de nouvelles recherches personnelles, notait treize fois sur quinze une diminution numérique notable des îlots, et leur disparition complète dans les diabètes maigres.

Curtis trouve, en 1902, à l'autopsie d'une diabétique, un kyste dans la queue du pancréas ; il note, outre cela, de la sclérose péri-acineuse, péri et intra-insulaire, avec diminution du nombre des îlots.

Herzog, la même année, sur cinq examens, constate tantôt la diminution numérique des îlots, tantôt leur dégénérescence hyaline, et plus fréquemment leur atrophie par

sclérose conjonctive. Dans un cas même, après une glycosurie grave, les acini étaient sains, tandis que les glandes closes faisaient totalement défaut.

Schmidt, en 1902, observe, sur 23 pancréas de diabétiques, huit fois ce viscère intact, sept fois de l'atrophie avec lipomatose, alors que les îlots étaient sains, et huit fois des lésions insulaires : dégénérescence hyaline, atrophie et sclérose langerhansienne.

Finney, dans ses travaux de 1903, conclut de ses recherches personnelles et de celles de ses devanciers : qu'en dehors du diabète, les îlots, lorsqu'ils sont lésés, ne le sont jamais que très peu et secondairement, tandis que, dans certains diabètes, les altérations insulaires sont profondes, généralisées et primitives.

Gutman affirme l'existence de diabètes pancréatiques sans altérations des îlots. Il en a constaté l'intégrité chez trois sujets morts glycosuriques.

Lépine trouve à l'autopsie d'un diabétique grave un pancréas dur avec sclérose péri et intra-insulaire ; dans un autre cas, chez une femme glycosurique depuis six ans, il constate que le pancréas présente de la sclérose artérielle, des zônes d'infiltration embryonnaire, de la dégénérescence hyaline et de la sclérose des îlots.

En 1903, Halaz attribue aux modifications vasculaires les altérations insulaires trouvées dans le pancréas des diabétiques.

En 1904, MM. Thoinot et Delamare ont apporté avec leurs cinq observations inédites un argument important en faveur de l'insuffisance langerhansienne considérée comme cause du diabète pancréatique.

Le second des cas étudiés par ces auteurs constitue avec ceux publiés par Diechhoff, Ssobolew, Schmidt, Wright et Joslin, Herzog, les seuls cas purs qui semblent démontrer le rôle diabètogène de certaines lésions insulaires, lesquelles sont électives, sinon spécifiques.

L'examen d'un premier pancréas d'un diabétique gras a permis de constater des altératisns macroscopiques considérables : des hémorragies interlobaires considérables et un semis de nodules blanchâtres, gros comme des grains de millet, qui répondent à des zones nécrotiques. Histologiquement, ce pancréas présente une infiltration graisseuse importante, de la sclérose périvasculaire et péricanaliculaire. En dehors des régions nécrosées, les acini sont intacts, les îlots aussi nombreux et aussi volumineux qu'à l'état normal. Pas de sclérose des formations insulaires.

Le second cas est celui d'un diabète maigre typique et par son évolution (vingt-quatre mois) et par la gravité des symptômes. Macroscopiquement la glande est intacte. Au microscope, on note une légère sclérose péricanaliculaire, avec intégrité parfaite des acini ; par contre, les îlots endocrines ont presque complètement disparu.

Chez le premier de ces deux malades, le pancréas n'étant pas complètement détruit, le syndrome de l'insuffisance pancréatique totale, le diabète maigre, ne devait pas se produire. Quant au second, « la lésion intense, élective, des îlots endocrines » seule, peut expliquer l'amaigrissement précoce et la mort rapide, et nous oblige à considérer ce diabète maigre comme un syndrome d'insuffisance langerhansienne.

Dans l'examen de trois autres diabétiques, les auteurs ont trouvé :

a) D'une part, chez un diabétique gras un pancréas recouvert de suffusions sanguines et envahi par une très abondante lipomatose ; les îlots étaient normaux.

b) Dans le cas suivant, chez une ancienne diabétique, le pancréas présentait une sclérose périvasculaire et péricanaliculaire intense, les acini et presque tous les îlots étaient sains.

c) Enfin chez un homme de 47 ans, mort profondément cachectique après avoir présenté tous les signes objectifs d'un diabète bronzé, le pancréas était le siège d'une importante sclérose péri-canaliculaire, péri-acineuse et péri-vasculaire. L'infiltration pigmentaire était générale intra et extraprotoplasmique. Les îlots rares, petits, pigmentés étaient en grande partie nécrosés.

Chez dix témoins, MM. Thoinot et Delamare n'ont pu déceler une importante lésion des organes de Langerhans.

Il semble donc bien nettement résulter de ces recherches que les altérations insulaires graves existent seulement dans certains diabètes, de préférence dans les diabètes maigres. Ces lésions se présentent tantôt à l'état de pureté presque absolue, tantôt associées à des lésions anciennes ou interstitielles.

Nullement ébranlé par les faits contradictoires publiés en France et à l'étranger (diabètes graves sans altérations pancréatiques), Lancereaux écrit que « le diabète pancréatique (diabète maigre), tant par ses caractères cliniques que par son évolution, revêt une physionomie tellement spéciale qu'il est difficile de le méconnaître pendant la vie.

Cependant si la physionomie clinique de cette forme de diabète est nettement distincte, il n'en est pas de même de sa lésion anatomique qui est des plus variables. »

Après avoir rappelé l'hypothèse de Laguesse et les recherches antérieures de Dieckhoff, Ssobolew, Opie, Weichselbaum et Stangl, J. Lépine, Thoinot et Delamare, Lancereaux écrit : « Si ces faits plaident en faveur d'une relation entre la lésion des îlots de Langerhans et le diabète maigre, il n'est pas moins vrai que cette relation n'est pas absolument certaine et que de nouvelles observations sont nécessaires pour l'établir définitivement ou pour la réduire à néant. » C'est dans ce but que l'auteur publie quatre observations inédites de diabète pancréatique.

Le pancréas du premier cas est infiltré de nombreuses vésicules graisseuses inter et intralobulaires, il présente en outre une sclérose péri-acineuse diffuse. Les îlots de Langerhans, très rares, sont en grande partie étouffés par le tissu fibreux.

Dans le second pancréas on note une légère sclérose péri-acineuse, péri-vasculaire et péri-canaliculaire. Les îlots peu ou point sclérosés sont rares, il existe, en revanche, de nombreuses formes de transition dont quelques-unes présentent des lésions de dégénérescence hyaline.

Le troisième cas concerne un pancréas lithiasique atteint de sclérose interlobulaire très développée, au milieu de laquelle des fragments de lobules glandulaires semblent enchâssés. De nombreuses cellules acineuses sont d'ailleurs nécrosées et réduites à un magma finement granuleux.

Les îlots de Langerhans ont disparu sauf en un point

voisin de la veine splénique, où ils constituent à eux seuls tout le tissu glandulaire. « C'est en un mot une véritable glande à sécrétion interne ou endocrine, appendue par ses vaisseaux à la veine splénique voisine.»

L'examen du quatrième pancréas montre une sclérose diffuse de tout l'organe, dissociant les acini raréfiés, étouffés par le tissu conjonctif et en maints endroits en voie de disparition. Les îlots sont très rares, à peine en trouve-t-on quelques vestiges au milieu du tissu fibreux. Lancereaux conclut qu' « il est difficile de nier que les îlots de Langerhans ne jouent pas un rôle prépondérant dans la genèse du diabète pancréatique ».

Sauerbeck, dans les Archives de Virchow (Bd. 177, 1904), publie une importante monographie sur « les îlots de Langerhans du pancréas normal et pathologique de l'homme, en particulier dans le diabète sucré ». Il donne les résultats de ses examens de 64 non-diabétiques et de 17 diabétiques.

Chez ces premiers, les altérations des îlots (légère sclérose, dégénérescence hyaline, infiltration carcinomateuse) sont rares, beaucoup moins fréquentes que les lésions acineuses. Le nombre des îlots qui est à peu près de un par millimètre carré est très rarement diminué.

Chez les diabétiques, Sauerbeck a trouvé une fois le pancréas absolument normal. Il a souvent noté la diminution du nombre des îlots ; mais jamais il n'a constaté, ni disparition totale, ni dégénérescence spécifique de ces formations. Exceptionnellement il a observé des altérations qualitatives d'une certaine importance. Dans un cas,

cependant, la plupart des îlots étaient lésés ; leurs cellules étaient atrophiées et en picnose.

Enfin, il a presque toujours signalé un parallélisme entre les lésions des îlots et celles des acini. Dans plus de la moitié des cas il a observé l'altération simultanée des formations acineuses et insulaires. Il conclut que si la théorie des îlots ne paraît pas démontrée d'une manière aussi absolue qu'elle le semblait à la suite des publications d'Opie, elle n'est pas en somme en contradiction avec l'ensemble des observations. La diminution presque constante du nombre des îlots, le cas particulier de lésions insulaires prédominantes, d'autre part, l'absence de lésions si fréquentes chez les non diabétiques sont des faits qui plaident en faveur de la théorie des îlots.

De nouveaux arguments favorables étaient apportés à Berlin cette même année 1904 avec les trois observations nouvelles de Lazarus. Chez un premier diabétique, le pancréas atteint de pancréatite chronique ne présente dans le tissu conjonctif fortement développé, et par endroits infiltré de petites cellules embryonnaires, ni acini, ni îlots de Langerhans.

La seconde observation concerne un pancréas non diabétique. Ici encore Lazarus trouve de la pancréatite chronique interstitielle, mais avec intégrité des îlots. Notre cas, dit l'auteur, démontre la résistance et la constance des formations de Langerhans, qui, malgré la complète atrophie des acini glandulaires, apparaissent en grand nombre avec leur forme, leur volume et leur structure normaux au milieu des tissus adipeux et conjonctifs très développés.

Enfin dans le troisième cas, chez un diabétique, Lazarus

ne peut déceler ni acini ni îlots normaux dans aucune portion du pancréas.

Karakaschef (1904) examine onze cas normaux dans lesquels les formations insulaires sont partout conservées. Pour cet auteur les îlots de Langerhans ne sont pas seuls en relation directe avec le diabète, mais le parenchyme tout, entier, doit être mis en cause. Il est peu probable que les îlots aient une relation quelconque avec le métabolisme des hydrates de carbone. Les îlots, prétend-t-il, sont les parties les plus résistantes du pancréas. Résistant mieux que les acini, ils peuvent servir à les régénérer. « C'est pour cela que le diabète peut manquer dans tous les cas où les altéraltions portent uniquement sur les acini, par exemple, dans la ligature du canal pancréatique, tandis que les îlots sont épargnés et restent ainsi aptes à régénérer du parenchyme glandulaire normal ».

Lorand, en décembre 1904, dans un cas de diabète léger chez un artério-scléreux a trouvé de la sclérose des acini et des îlots. Dans un autre cas, il a constaté une sclérose très étendue du pancréas glandulaire avec intégrité absolue des îlots ; tout symptôme de diabète faisait défaut.

Umber, qui a examiné un grand nombre de pancréas de diabétiques, affirme n'avoir trouvé qu'exceptionnellement des altérations insulaires. Fréquemment il a constaté dans des cas de cirrhose hépatique des proliférations du tissu conjonctif interstitiel compris entre les lobules pancréatiques ; mais, ces lésions ne s'accompagnaient d'aucun signe de diabète ; elles paraissaient liées simplement à un processus local d'endartérite chronique.

Hoppe-Seyler a étudié le pancréas de vieillards diabétiques et artério-scléreux. Dans 20 cas environ, il a observé des lésions vasculaires de la glande et des lésions des îlots de Langherans (altérations cellulaires et interstitielles, dégénérescence hyaline, parfois même sclérose complète). Chez les artério-sléreux non-glycosuriques, les îlots étaient intacts.

Seibel, dans son Etude de quelques cas de diabète a trouvé chez un diabétique gras le pancréas intact (acini et îlots). Chez un autre il a noté : l'épanouissement des travées conjonctives infiltrées de cellules embryonnaires et la transformation graisseuse des cellules acineuses. Les cellules insulaires présentaient des lésions de dégénérescence hyaline.

Dans un cas de diabète grave à évolution rapide il a constaté au milieu du tissu glandulaire sain l'absence d'îlots de Langerhans, « on aperçoit seulement de petites accumulations de cellules qui pourraient bien être des vestiges d'îlots. sortes de moignons informes et rétractés. »

Gellé dans sa thèse (Contribution à l'étude des lésions du pancréas dans le diabète pancréatique. Lille, 1905) analyse les travaux de ses devanciers et donne deux observations personnelles.

Dans un premier pancréas de diabétique gravé, il trouve l'organe mou, petit, congestionné. L'examen histologique révèle de l'œdème du tissu conjonctif, de la sclérose périvasculaire. inter et intra-lobulaire, intra-acineuse et parfois même mono-cellulaire, de la dégénérescence graisseuse des cellules acineuses. Quant aux îlots, leur nombre est diminué de près de 50 p. 100, les cellules en sont dis-

sociées et présentent par endroits de la dégénérescence graisseuse ou hyaline.

La seconde observation est celle d'un diabète gras, mort dans le coma. L'auteur constate ici de la sclérose péricanaliculaire, périvasculaire, de l'adipose avec dégénérescence graisseuse des acini. Quelques îlots sont normaux ; la plupart sont altérés (hémorragie, dégénérescence graisseuse, dégénérescence hyaline). Il constate dans l'atmosphère scléro-graisseux de la glande des îlots dont les cellules sont dégénérées, il note en outre de nombreuses formes, dites de transition.

Des travaux de ses devanciers et de ses recherches personnelles, Gellé conclut : « Il semble que le diabète, exception faite des cas d'origine nerveuse avérée, se rattache de plus en plus dans toutes ses autres formes à des altérations de pancréas.

Hallion, dans son remarquable rapport présenté au congrès français de médecine (Liège, sept. 1905), reprend la question du rôle du pancréas en pathologie.

« On peut, dit-il, citer de nombreux cas de maladies du pancréas où parfois l'organe tout entier, à l'œil nu du moins, paraissait incapable de tout fonctionnement et dans lesquels pourtant la glycosurie avait fait défaut pendant la vie. Nous verrons, à propos des îlots de Langerhans qu'on doit se demander si la destruction était absolument complète. »

« Il est difficile, sur quelque terrain qu'on se place, de reconnaître avec exactitude parmi les espèces de diabète la part qui revient au diabète pancréatique. Cliniquement, le diabète pancréatique est-il essentiellement un diabète

maigre? C'était l'opinion de Lancereaux. Les recherches ultérieures, en général, ne l'ont point confirmé.

« Le diabète pancréatique est-il nécessairement un diabète grave à évolution particulièrement rapide? Non pas. Expérimentalement on réalise des diabètes de gravité diverses, suivant que l'extirpation est complète ou incomplète, et, dans ce dernier cas, suivant que le fragment restant subit des altérations ultérieures plus ou moins marquées. » Les cas de Baumel, 1882 ; Fleiner, 1894 ; Hansemann, 1894 ; Thoinot et Delamare, 1904 ; Gellé sont assez démonstratifs.

Et Hallion de conclure :

« Somme toute, on peut dire que l'anatomie pathologique, sans apporter de preuves décisives en faveur de la pathogénie langerhansienne lui est plutôt favorable. Ajoutons que certains faits qui semblent difficilement conciliables avec la théorie insulaire, peuvent s'expliquer si l'on apporte à cette théorie une légère correction. Il suffit d'admettre que les îlots prennent dans la sécrétion interne du pancréas une part prépondérante et non point exclusive.

Lépine, en janvier 1906, réclame en faveur de la théorie acineuse du diabète ; il cite un cas de diabétique dont les îlots étaient intacts et les acini plus ou moins lésés et expérimentalement il tente de montrer la participation des acini dans la pathogénie du diabète. Il s'agit ici de l'expérience citée dans notre introduction.

Laguesse, dans l'Echo médical du Nord de janvier 1906, rappelle que R. Lépine, pour expliquer la sécrétion interne du pancréas « admet simplement la bipolarité de la

cellule pancréatique des acini, comme on admet celle de la cellule hépatique : le même élément secréterait directement et simultanément par son sommet dans la lumière et par sa base dans le vaisseau.

« D'autres auteurs, reprend Laguesse, ont publié des cas de diabète dans lesquels les îlots sont normaux avec ou sans lésion du parenchyme. Mais beaucoup de ces observations sont déjà anciennes et remontent à une époque où l'on savait mal reconnaître les lésions des îlots ; d'autre part, il peut exister des troubles fonctionnels de ces organes sans lésions apparentes ; enfin, certaines variétés de diabète, d'origine nerveuse, par exemple, doivent être mis hors de cause.

« Néanmoins, il faut reconnaître que la question est loin d'être complètement élucidée, et cela d'autant moins, qu'on a trouvé parfois des lésions étendues aux îlots dans des cas non accompagnés de glycosurie. »

Herxheimer, en mai 1906, se joint aux auteurs qui admettent les transitions entre îlots et acini, en s'appuyant sur les coupes sériées de cinq cas de diabète.

Plus nombreuses que normalement ont été les formes de transition ; en outre, il note une forte sclérose diffuse de l'organe, de la sclérose des îlots et de la dégénérescence partielle des cellules. « Leur activité spécifique est peu vraisemblable s'ils n'ont pas d'indépendance anatomique » et il ajoute : « Une si profonde connexion existant entre les tissus acineux et insulaires, c'est évidemment un jeu de hasard si parfois les uns sont seuls lésés ».

Tout récemment, mars 1907, dans une nouvelle étude sur le pancréas diabétique, MM. Thoinot et Delamare

après avoir exposé les trois théories de l'insuffisance acineuse, de l'insuffisance langerhansienne primitive et de l'insuffisance insulaire secondaire, publient l'observation de sept diabétiques.

Quatre fois, il s'agissait de diabètes maigres, rapidement mortels ; trois fois de diabètes gras. Le pancréas du premier diabète gras, macroscopiquement intact, présentait histologiquement une légère augmentation du tissu conjonctif périvasculaire ; les acini étaient normaux les îlots nombreux et assez volumineux.

Jusqu'ici, rien de gravement altéré, mais si l'on étudie attentivement les cellules insulaires, on les trouve fréquemment lésées ; la caryolyse et la plasmolyse sont loin d'être rares. De plus, quelques îlots sont atrophiés, leurs noyaux déformés et hyperchromatiques.

Le second, diabète grave : présentait : de la lithiase pancréatique avec destruction presque totale des acini, persistance, hypertrophie et autonomie des îlots de Langerhans qui apparaissent libres, appendus à leurs capillaires dans une atmosphère graisseuse. Les auteurs ont noté, en outre, de la caryomégalie, de nombreuses déformations nucléaires, de la picnose et de la plasmolyse, au niveau des cellules insulaires.

Le troisième cas était relatif à un diabète grave terminé au bout de deux ans par le coma ; on notait ici la sclérose pancréatique péricanaliculaire et l'intégrité acino-insulaire.

Le quatrième, diabète grave : présentait de la sclérolipomatose du pancréas, avec intégrité des cellules acineuses ; de la sclérose péri et intra-langerhansienne.

Le cinquième cas concerne un diabète gras, la sclérose péricanaliculaire est signalée ici avec une lipomatose inter ou intralobulaire assez marquée. Les acini et les îlots sont intacts.

L'observation suivante est celle d'un diabète gras avec sclérose diffuse dans tout l'organe et thrombose d'une artère pancréatique.

Enfin un septième diabète gras présentait de la sclérose péri-canaliculaire, péri-acineuse, péri et intra-insulaire.

Après cet exposé chronologique des travauxrelatifs à la pathogénie du diabète se placent nos recherches personnelles sur cette question.

RECHERCHES PERSONNELLES

Nos recherches personnelles ont porté sur trois pancréas diabétiques. Dans le premier cas, il s'agissait d'un diabète bronzé, dans le second, d'un diabète maigre, dans le troisième, d'un diabète gras.

1° Diabète bronzé. — Nous avons constaté qu'en dehors des zones d'autodigestion, les noyaux des cellules acineuses étaient sains, mais que le protoplasme de la plupart de ces éléments était infiltré par de nombreux grains de pigment ocre, ferrugineux, colorable en bleu par le ferrocyanure de potassium acétique et en noir par le sulfhydrate d'ammoniaque.

Le tissu conjonctif est augmenté de volume et de densité non seulement entre les lobules, mais encore à l'intérieur de ceux-ci autour des canalicules excréteurs, des vaisseaux, des acini et des îlots de Langerhans. Les cellules conjonctives sont farcies de granules pigmentaires. De places en places, les fibrilles connectives sont dissociées par des vésicules graisseuses qui pénètrent à l'intérieur des lobules et les isolent les uns des autres.

Quant aux îlots de Langerhans, ils sont assez rares puisqu'on n'en trouve que 0,21 par millimètre carré. Leur

volume est relativement assez considérable. Leurs cellules sont les unes vacuolisées, les autres chargées de pigment ocre. Ajoutons que, comme l'ont déjà signalé MM. Thoinot et Delamare, il ne s'agit pas toujours d'une simple surcharge pigmentaire, mais parfois aussi d'une véritable dégénérescence pigmentaire.

Pas plus que les cellules acineuses, les cellules insulaires ne contiennent de graisse.

Les formes de transition nous ont paru relativement nombreuses, plus nombreuses en tout cas que chez les témoins.

En somme, dans ce pancréas atteint de scléro-lipomatose très avancée, les îlots sont manifestement altérés puisqu'ils sont raréfiés, sclérosés, atteints de surcharge et même de dégénérescence pigmentaire. Ce cas semble donc un nouvel argument susceptible d'être invoqué en faveur de la théorie qui soutient l'origine insulo-pancréatique du diabète bronzé.

2° Diabète maigre. — Si l'on fait abstraction des lésions purement cadavériques, on peut affirmer l'intégrité presque absolue des acini, dont les cellules contiennent quelques granulations graisseuses.

Quant au tissu connectivo-adipeux, il est normal non seulement entre les lobules, mais encore à l'intérieur de ceux-ci ; tout au plus est-il quelque peu augmenté autour des vaisseaux et des canaux excréteurs qui d'ailleurs conservent intacts leurs fibres élastiques.

Par contre, les îlots ont pour ainsi dire presque complètement disparu ; on ne distingue qu'avec les plus grandes

difficultés leurs vestiges sous formes d'amas cellulaires à limites indistinctes, à noyaux picnotiques, à protoplasme chargé de fines granulations graisseuses.

Si l'on oppose la légèreté, la banalité des altérations parenchymateuses à l'intensité des lésions insulaires (diminution numérique considérable, dégénérescence graisseuse, etc. , on ne peut manquer d'admettre que ce cas est très favorable à la théorie de l'insuffisance insulaire primitive.

3° Diabète gras. — Dans ce cas, les acini et les canaux excréteurs sont sains : le tissu connectivo-adipeux est normal.

On trouve 0,35 îlot par millimètre carré ; ces îlots sont de volume moyen et petit. Les cellules sont normales ; leur protoplasme ne contient pas de granulations graisseuses. Assez souvent, les dimensions de leurs noyaux sont assez considérables. On note la présence de quelques formes de transition.

Voici donc un pancréas diabétique qui, à presque tous égards, peut passer pour normal. Le nombre des îlots est évidemment faible, mais comme nous aurons l'occasion de le dire ultérieurement, de semblables chiffres se peuvent rencontrer chez les témoins.

Nous croyons que ce cas ne constitue pas une objection sérieuse à la théorie de l'insuffisance insulaire, car si quelques diabètes pancréatiques revêtent l'allure du diabète gras dit arthritique (Baumel, Fleiner. Hansemann, Thoinot et Delamare, Gellé). tous les diabètes gras ne sont certainement pas d'origine pancréatique.

Dans le cas actuel, la non-provenance pancréatique est démontrée d'une façon évidente par l'intégrité du parenchyme.

Ajoutons encore en terminant que si nous avons rencontré dans ces trois cas quelques formes de transition, nous n'avons enregistré aucun aspect nettement favorable à la théorie de l'insuffisance insulaire secondaire, récemment défendue par MM. Curtis et Gellé.

Le « formes dites de transition », ne sont ni très sensiblement plus fréquentes, ni plus anomales que celles communément enregistrées chez les témoins.

III

ETUDE SUR LE PANCRÉAS DE 64 TEMOINS

Des recherches d'Opie, Ssobolew, Schlesinger, Finney, Mollaret, Sauerbeck, il semble résulter d'une façon quasi-certaine que les altérations insulaires sont relativement rares et habituellement légères chez les non-diabétiques.

Cette notion, presque classique, vient d'être battue en brèche par MM. Carnot et Amet qui, après avoir déclaré qu'ils font systématiquement abstraction des variations numériques, concluent de leurs recherches histologiques et expérimentales que « les îlots sont parmi les parties les plus vulnérables du pancréas et que leurs altérations peuvent être constatées, non seulement dans les cas de diabète mais aussi dans toute une série d'autres cas non accompagnés de glycosurie. »

A l'appui de cette opinion, ils invoquent les constatations suivantes : chez trois tuberculeux, la dégénérescence graisseuse des îlots était plus marquée que celle des acini, chez un granulique, cette dégénérescence graisseuse s'accompagnait de dégénérescence hyaline. Chez un cirrhotique, les îlots, très nombreux, étaient frappés de dégénéres-

cence graisseuse. Chez un cancéreux, chez un asystolique, on pouvait noter une dégénérescence graisseuse acino-insulaire.

Enfin tandis qu'une intoxication forte par l'arsenic, le phosphore ou la morphine déterminait la dégénérescence graisseuse des îlots, une intoxication faible provoquait leur hyperplasie ; avec la toxine diphtérique, on obtenait leur dégénérescence hyaline.

Il est bien évident que, pour si intéressantes qu'elles soient, ces constatations sont incapables de ruiner la théorie de l'insuffisance insulaire, car si elles prouvent la fréquence des lésions insulaires, elles démontrent l'égale fréquence des altérations acineuses. L'objection que MM. Carnot et Amet adressent de ce chef à la théorie insulaire peut être retournée, avec la même force et pour les mêmes raisons à la théorie acineuse dont ils paraissent si résolument partisans.

Toutefois nous avons pensé qu'il convenait de ne pas s'arrêter à cette argumentation et qu'il était plus scientifique de rechercher dans l'étude d'une série *suffisamment longue* la confirmation ou l'infirmation des données récemment formulées par MM. Carnot et Amet.

Comme il était du plus haut intérêt de pouvoir comparer la fréquence et l'intensité des altérations insulaires et parenchymateuses, nous nous sommes bien gardés de ne faire porter nos investigations que sur les îlots de Langerhans ; bien au contraire, dans chacun de nos soixante-quatre cas, nous avons eu soin de tenir le plus grand compte de l'état des acini, des canaux excréteurs, des vaisseaux et du tissu connectivo-adipeux.

Nous allons donc successivement exposer les résultats obtenus :

A) En ce qui concerne les îlots ;

B) En ce qui concerne le parenchyme (acini, canaux excréteurs, tissu connectivo-adipeux, vaisseaux).

A. — Etat des ilots de Langerhans

Au sujet des îlots, nous avons essayé de résoudre successivement chacun des problèmes suivants :

1° Existe-t-il chez nos soixante-quatre témoins des cas indiscutables d'absence insulaire totale ?

2° La diminution numérique considérable de ces formations est-elle fréquente ?

3° En va-t-il de même pour la diminution volumétrique ?

4° Dans quelle proportion trouve-t-on les formes dites de transition ?

5° La caryomégalie, la cytolyse, les hémorragies, la sclérose, la dégénérescence hyaline, la calcification, la dégénérescence pigmentaire, la dégénérescence graisseuse sont-elles d'observations fréquentes ?

1° Absence des ilots

De ce que Dieckhoff et Schlesinger ont signalé chez des témoins l'absence des îlots endocrines on a cru pouvoir

conclure que cette anomalie n'avait aucune espèce d'importance pathogénique.

On ne s'est même pas donné la peine de rechercher si l'absence, mentionnée par Dieckhoff et Schlesinger, était réelle ou apparente, s'il ne s'agissait pas simplement d'une diminution plus ou moins considérable, si, en un mot, le nombre des coupes pratiquées suffisait à garantir de façon définitive l'authenticité d'une constatation aussi surprenante, en désaccord aussi formel avec les observations nombreuses d'Opie, Ssobolew, Weichselbaum et Stangl, Thoinot et Delamare, Mollaret, Sauerbeck, etc., etc.

Nous pouvons affirmer que jamais semblable éventualité ne s'est présentée à nous tant chez nos cinquante témoins adultes que chez quatre nouveau-nés et dix porcs.

Nous croyons donc avoir le droit absolu d'écrire qu'à l'heure actuelle, il est impossible de prétendre que l'absence totale des îlots de Langerhans est une anomalie banale, de signification nulle ou incertaine.

2° Diminution numérique des ilots

Les travaux de Kasahara, d'Opie, de Sauerbeck, etc., ont établi la très grande variabilité numérique des îlots endocrines. Il faut même reconnaître que maintenant encore le pourquoi de ces variations, souvent considérables, nous échappe au moins en grande partie.

C'est ainsi qu'après avoir à notre tour enregistré de sem-

blables oscillations, nous avons été incapables d'en saisir les causes : il nous a été matériellement impossible d'établir un rapport — seulement probable — entre le nombre des îlots et le poids du pancréas, l'âge du sujet, son sexe, la cause de sa mort.

Nous avons vu le pancréas pondérablement identique de tuberculeux de même âge et de même sexe, présenter soit un petit nombre, soit un grand nombre d'îlots.

Inversement, lorsque nous avons tenté de rapprocher les uns des autres les pancréas très riches en îlots, nous avons constaté non seulement qu'ils différaient beaucoup par leurs poids, mais encore et surtout qu'ils provenaient de sujets d'âges très différents, affectés des maladies les plus diverses (tuberculose, cancer du sein, abcès cérébelleux, etc.).

S'en suit-il qu'il faille négliger complètement l'étude du nombre des îlots et poser en principe que leur diminution numérique — même considérable — ne peut avoir aucune valeur pathogénique? Oui assurément, s'il est démontré que, très souvent, chez les témoins, on voit le nombre des formations insulaires fléchir, dans des proportions inouïes.

Nous devons reconnaître que, comme Sauerbeck, il nous est arrivé de noter une diminution *très importante* des îlots chez nos témoins.

Nous avons compté 0,45, 0,40, 0,36, 0,33, 0,32, 0,30 et même 0,20 îlots par millimètre carré Mais cette dernière éventualité ne s'est produite qu'une fois sur 64 cas et, sur ces 64 cas, nous n'avons trouvé que dix chiffres inférieurs à 0,50.

Et d'ailleurs, même en tenant compte de ces chiffres

aberrants, la moyenne générale, établie chez nos cinquante témoins adultes, est de 1,102 îlot par millimètre carré (Opie donne 0,68, Sauerbeck, Laguesse, 0,80 à 1).

Il est bien entendu que ces chiffres n'ont qu'une valeur très relative ; nous pensons, néanmoins, qu'il est très intéressant de les comparer à ceux que fournissent les diabétiques.

Or, la moyenne de nos diabétiques est exprimée par 0,19. Il n'est pas besoin, semble-t-il, d'insister sur l'infériorité écrasante de ce dernier nombre et, dans ces conditions, nous nous croyons autorisés à conclure qu'une diminution — vraiment considérable des îlots endocrines — peut, sans nulle exagératian, être regardée comme la cause déterminante de certaines glycosuries.

3° Diminution volumétrique

Il est de notion aujourd'hui courante que le volume des îlots de Langerhans n'est pas moins variable que leur nombre. Nul n'ignore que, chez un même sujet, les îlots peuvent être petits, moyens et grands.

L'atrophie insulaire ayant été maintes fois mentionnée chez les diabétiques, nous avons cru bon de savoir s'il était fréquent ou non d'observer, chez les témoins pris au hasard, une majorité de très petits îlots.

La prédominance de très petits îlots nous a paru des plus rares, puisque nous ne l'avons enregistrée que 6 fois sur 64 cas. Encore est-il bon d'ajouter que pour être de dimensions fort exiguës, ces îlots n'étaient jamais aussi atrophiés que ceux de certains diabétiques.

4° Fréquence des formes de transition

Pour se faire une idée sur la valeur de la théorie du balancement proposée par Laguesse, acceptée par Curtis et Gillé, mais combattue par Sauerbeck, il est nécessaire de se rendre compte de la réalité des formes dites de transition, de leur fréquence, de leurs relations possibles avec les lésions acineuses ou péri-acineuses.

16 fois sur 64, nous avons noté des formes de transition. Leur réalité nous paraît donc indiscutable ; par contre, nous n'avons pu mettre en évidence la moindre relation de causalité entre l'existence des lésions acineuses ou péri-acineuses, et l'apparition de ces types qui se trouvent à la fois chez les diabétiques et chez les témoins, dans les pancréas normaux et pathologiques. En définitive, aucun des faits observés par nous, tant chez les diabétiques que chez les témoins, ne nous a paru militer sérieusement en faveur de la théorie de l'insuffisance insulaire secondaire, théorie de conciliation qui, à notre sens, retire beaucoup d'intérêt à la conception de l'insuffisance langerhansienne.

5° Caryomégalie, caryocinèse, cytolyse, hémorrhagie, sclérose, dégénérescence hyaline, calcification, dégénérescence pigmentaire, dégénérescence graisseuse des ilots.

Caryomégalie et caryocinèse. — Huit fois seulement sur soixante-quatre cas nous avons trouvé de très gros

noyaux dans les cellules insulaires des témoins ; quoique assez considérables,ces noyaux n'étaient d'ailleurs pas aussi volumineux que ceux des certains diabétiques ; jamais ils n'étaient bourgeonnants.

Une fois seulement nous avons noté une caryocinèse au stade du spirème ; une constatation identique a déjà été faite par M. Lefas chez un tuberculeux.

Cytolyse et picnose. — Si l'on examine des pancréas d'autopsie recueillis par un temps chaud et humide et médiocrement ou mal fixé, inclus à la paraffine ; il est très fréquent, sinon constant de trouver de grosses altérations insulaires : les noyaux se colorent d'une façon uniforme et ne présentent aucuns détails de structure, le protoplasme prend intensément les teintures plasmatiques, les contours cellulaires sont irréguliers et déchiquetés ; les cellules apparaissent disloquées, isolées les unes des autres par des intervaltes manifestement artificiels.

Il s'agit là évidemment d'altérations cadavériques exagérées par les manipulations de l'inclusion à la paraffine, car elles font totalement défaut sur les parties du même viscère qui ont échappé à l'auto-digestion et sur celles qui ont été coupées au moyen du microtome à congélation.

Et du reste si, comme nous l'avons fait, on a soin de constituer la série examinée avec des pancréas receuillis en plein hiver et *bien fixés*, on peut étudier les îlots endocrines chez soixante-quatre sujets sans rencontrer la moindre picnose et la moindre cytolyse.

La picnose et la cytolyse insulaires ne sont pas — au moins chez l'homme des lésions banales et fréquentes et,

seule, une technique défectueuse peut indûment faire croire à leur présence habituelle.

Congestion. Hémorrhagies. — Dans un cas unique (pancréas de tuberculeux) nous avons trouvé des hémorrhagies insulaires.

Sclérose. — C'est avec la plus minutieuse attention que nous avons recherché les scléroses péri et intra-sinulaires et nous n'en avons trouvé que huit exemples. Cette proportion est évidemment très faible et manifestement inférieure à celle qui est notée chez les diabétiques. Encore faut-il ajouter que, toujours, il s'est agi de scléroses légères ou même très légères.

Ces faits ne nous paraissent pas porter une bien sérieuse atteinte à la théorie de l'insuffisance insulaire car, en pareille question, il faut attacher de l'importance moins à la *nature* des lésions qu'à leur *étendue*. L'*intensité* prime forcément la *qualité* ; la destruction du parenchyme sécréteur a beaucoup plus d'intérêt que la cause de destruction.

Dégénérescence hyaline, calcaire et pigmentaire. — Nos soixante-quatre cas ne nous ont pas fourni le moindre exemple de l'une quelconque de ces altérations : le fait est intéressant si l'on songe à l'importance que les travaux d'Opie permettent d'attribuer à la dégénérescence hyaline dans la pathogénie du diabète. De même, il convient également de ne pas oublier que, dans un cas de diabète bronzé, MM. Thoinot et Delamare ont, à juste titre,

semble-t-il, insisté sur l'infiltration et la dégénérescence pigmentaire des îlots.

Est-il besoin de rappeler que, dans notre cas personnel, nous avons pu faire des constatations absolument identiques ?

Dégénérescence graisseuse. — Etant donnée la fréquence considérable avec laquelle MM. Carnot et Amet disent avoir trouvé cette importante lésion, il nous a paru indispensable de nous attacher à étudier cette question avec le plus grand soin.

Nous devons tout d'abord déclarer que dans aucun de nos soixante-quatre cas, nous n'avons trouvé la moindre dégénérescence graisseuse.

Vingt fois, nous avons constaté la présence dans le protoplasme des cellules insulaires de granulations de volume assez variable, qui noircissaient sous l'influence de l'osmium. Ces granulations ne se coloraient guère par le Sudan III et semblaient à peu près insolubles dans l'alcool et le lyxol.

Si nous faisons abstraction de ces caractères négatifs, nous pouvons, à la rigueur, admettre qu'il s'agit bien de corps gras osmiophiles.

Par contre, si nous pouvons accepter la stéatose quasi-physiologique, il nous faut absolument rejeter l'idée de la dégénérescence graisseuse car, toujours dans ces cas, le noyau nous a paru intact.

Ainsi donc, contrairement à MM. Carnot et Amet, la dégénérescence graisseuse des îlots nous apparaît comme un phénomène très rare.

Quant à la stéatose insulaire, elle nous a semblé, comme à la plupart de nos prédécesseurs, un phénomène quasi-physiologique au moins chez l'adulte. Elle faisait complètement défaut non seulement chez nos quatre nouveau-nés, mais aussi chez les dix porcs jeunes provenant des abattoirs de la Villette.

B. — Etat du parenchyme (*acini, canaux excréteurs, tissu connectivo-adipeux, vaisseaux*).

Les cellules acineuses et centro-acineuses nous ont paru généralement normales ; si leur stéatose nous a paru fréquente (14 sur 64), leur dégénérescence graisseuse nous a semblé à peu près aussi exceptionnelle que celle des cellules insulaires.

Par contre, les scléroses périacineuses et surtout péricanaliculaires ou périvasculaires sont infiniment plus fréquentes et plus intenses que les scléroses péri ou intra-langerhansiennes.

Tandis que nous n'avons enregistré que huit scléroses insulaires très légères, nous avons noté vingt-deux scléroses péricanaliculaires ou périacineuses et, parmi ces scléroses, six étaient véritablement très fortes.

Remarquons en passant, la rareté de l'œdème périacineux et de la lipomatose (trois cas) et notons que, parmi les scléroses pancréatiques, les unes, les plus intenses, les plus fibreuses, sont pauvres en cellules et riches en tissu élastique, tandis que les autres, riches en cellules connectives ou adipeuses sont très pauvres en fibres élastiques.

Le tissu élastique du pancréas se localise d'ailleurs normalement, surtout dans la paroi connective des canaux excréteurs des vaisseaux ou des grandes travées conjonctives pour disparaître presque complètement au niveau des mailles du tissu connectivo-adipeux. Il y a en quelque sorte une manière d'antagonisme ou de balancement entre la présence des deux formations élastiques et graisseuses.

Enfin, tandis que le tissu connectif péricanaliculaire du porc est souvent riche en mastzellen, celui de l'homme jeune, adulte ou vieux paraît toujours complètement dénué de ces éléments. Contrairement à celui de la glande sous-maxillaire, il ne renferme jamais de plasmazellen.

Par contre, il renferme quelquefois des formations lymphoïdes qui peuvent revêtir le type splénoïde des glandes hémolymphatiques de Scott Warthin, Gibbes, etc. On sait que le tissu lymphoïde parotidien est, au contraire, comparable à celui des amygdales, des plaques de Peyer, etc.

Si, maintenant, en terminant, nous cherchons à résoudre la question de savoir combien de fois le pancréas est altéré chez cinquante adultes non-diabétiques, nos recherches nous montrent qu'il est neuf fois altéré très gravement et quatorze fois légèrement lésé Cette proportion est manifestement inférieure à celle que les auteurs ont trouvée chez les diabétiques (1).

(1) Il est intéressant de rapprocher de cette statistique anatomique la statistique clinique suivante : D'une part, sur 50 pancréas d'individus quelconques, mais non diabétiques, neuf fois des altérations graves et quatorze fois des altérations légères ont été constatées ; d'autre part, pas une seule pancréatite ne fut reconnue cliniquement sur 71 dyspepsies gastro-intestinales observées.

Nous venons d'exposer les résultats de nos recherches et les arguments qu'elles nous paraissent fournir aux partisans de la théorie de l'insuffisance insulaire primitive.

Il nous paraît indispensable de présenter — sous forme de tableau — le détail de chacune de nos observations.

50 PANCRÉAS DE SUJETS NON DIABÉTIQUES

Sexe	Cause de la mort	Poids [1]	Acini		Canaux excréteurs	Ilots				Formes de transition	Tissu conjonctif, élastique graisseux; vaisseaux
			Cellules	Graisse		Nombre par mm.²	Volume	Etat des cellules	Graisse		
		gr.									
♀	Sarcome du rein	65	Norm.	+	Normaux	1,53	M. et G.	Normales	0	0	Norm. sauf. } adipose intralob. { œdème périacineu
♂	Tubercul. pulm.	90	Norm.	0	Normaux	0,40	M.	Normales	0	0	Norm. sauf : œdème intrab.
♂	Tubercul. pulm.	75	Norm.	—	Normaux	0,32	M.	Normales	0	+	Normaux.
♂	Tubercul. pulm.	70	Norm.	—	Lég. sclér.	0,36	P.	Normales	0	0	Norm. sauf : lég. sclér. périvasc
♂	Tubercul. pulm.	70	Norm.	—	Lég. sclér.	0,60	G.	Normales	+	0	Lég. sclér. péri-insulaire.
♂	Broncho-pneumonie	60	Norm.	0	Norm.	1.10	M.	Sclér. péri et intra	0	0	Norm.
♂	Tubercul. pulm.	98	Norm.	+	Normaux	0,95	G. M.	Normales	—	—	Norm.
♂	Pneumonie	130	Norm.	0	Norm.	2,15	M. et G.	Norm.	—	—	Norm.
♂	Tubercul. pulm.	90	Norm.	+	Norm.	0,45	P. et M.	Norm.	0	0	Norm.
♂	Tubercul. pulm.	75	Norm.	—	Norm.	0,336	P.	Norm.	—	0	Norm.
♂	Tubercul. pulm.	115	Norm.	+	Norm.	0,90	P. et M.	Norm.	—	—	Norm.
♀	Cholécystite	90	Norm.	+	Sclérosés	0,30	G.	Norm.	+	—	Sclér. inter. intra-lob. et péri-insu
♂	Urémie	140	Norm.	—	Norm.	0,54	P.	Norm.	0	—	Lipomatose. Norm.
♂	Broncho-pneumonie	90	Norm.	—	Norm.	0,55	G. et P.	Norm.	0	0	Norm.
♂	Tubercul. pulm.	100	Norm.	—	Norm.	1	M.	Norm.	0	0	Sclér. intralob. et péri-insul.
♂	Broncho-pneumonie	90	Norm.	—	Norm.	0,85	M. et P.	Norm.	0	0	Norm.

37	♂♀	Néphrite subaiguë	90	Norm.	—	Sclérosés	0,36	G.	Norm.	0	—	Sclérose des acini, ilots, vaiss
38	♂	Broncho-pneumonie	95	Congest.	—	Norm.	0,865	M.	Norm.	0	0	Normaux.
40	♂♀	Tubercul. pulm.	85	Norm.	0	Norm.	2,05	G.	Norm.	—	0	Normaux.
42	♀	Endocardite aiguë	100	Congest.	—	Congestionnés	1,9	M.	Norm.	0	—	Œdème du parench. glandul.
43	♀	Cancer du sein	40	Norm.	+	Lég. sclérosés	3,60	G. M. P.	Normales	+	+	Très légs. clérose intralob. périvasc.
45	♂	Scarlatine hémor.	70	Norm.	—	Normaux	1,2	M.	Normales	—	0	Normaux.
45	♂♀	Hémorr. méningée	100	Norm.	—	Très lég. sclér.	2,28	M.	Norm.	—	0	Normaux.
45	♂♀	Tubercul. pulm.	120	Norm.	—	Norm.	1,076	M.	Normaux.	0	—	Normaux.
45	♂♀	Tubercul. pulm.	75	Hémorr.	—	Norm.	2,04	P. et G.	Petites hémorr.	+	+	Normaux.
45	♂♀	Tubercul. pulm.	105	Norm.	—	Norm.	0,50	M.	Norm.	0	0	Très. lég. sclér. inter et intralo
46	♂♀	Lithiase biliaire	130	Norm.	+	Très lég. sclér.	0,70	G.	Norm.	+	0	Très lég. sclér. inter. et intralo
47	♀	Tubercul. pulm.	70	Norm.	+	Sclérosés.	2,10	M et G.	Norm.	0	—	Sclérose généralisée acini. ilots.
47	♂♀	Tubercul. pulm.	110	Norm.	—	Norm.	0,50	P. et G.	Norm.	—	0	Normaux.
47	♂♀	Congest. pulm.	80	Norm.	+	Sclérosés	1	P.	Norm.	+	0	Sclér. des acini, ilots, vaiss. lip
47	♂	Pneumonie	85	Congest.	+	Graisse dans can.	1,73	M. et P.	Norm.	—	0	Normaux.
48	♂	Anévrysme aorte.	140	Norm.	—	Norm.	0,20	M.	Norm.	—	0	Normaux.
50	♂♀	Tubercul. pulm.	60	Norm.	—	Norm.	1,50	M.	Norm.	0	0	Très lég. sclér. et inter et intra
50	♂♀	Insuff. mitrale	105	Norm.	0	Norm.	2,40	G. et P.	Norm.	0	0	Normaux.
53	♂♀	Tubercul. pulm.	105	Norm.	—	Norm.	0,95	M.	Norm.	0	0	Normaux.
54	♂♀	Tubercul. pulm.	65	Norm.	+	Norm.	1	M. et P.	Norm.	+	+	Normaux.
55	♀	Tubercul. pulm.	55	Norm.	+	Sclérosés	1,25	M.	Norm.	0	—	Sclér. inter et intralob. acini. ilots.
57	♀	Asystolie	65	Norm.	—	Sclérosés	0,40	G.	Norm.	—	0	Sclér. des acini, ilots, vaiss.
58	♂♀	Hémorr. céréb.	90	Norm.	—	Norm.	0,95	P.	Norm.	—	+	Normaux.
58	♂	«	120	Norm.	—	Très lég. sclér.	1,9	P. M. G.	Normales	—	0	Très lég. sclér. interlob. et périv
58	♂♀	Pneumonie	80	Norm.	—	Norm.	2,20	M.	Norm.	—	0	Normaux.
59	♂♀	Congest. pulm.	70	Norm.	—	Norm.	0,40	M.	Norm.	0	0	Normaux.
61	♀	Abcès cérébelleux	100	Norm.	—	Lég. sclérosés	3,05	M. et P.	Normales	—	+	Sclér. inter et intralob. acini ilots.
62	♀	Ramol. cérébral.	60	Norm.	—	Normales	0,70	M.	Norm.	—	0	Normaux.
64	♂♀	Artério-sclérose	68	Norm.	—	Norm.	0,943	M.	Norm.	—	0	Normaux.
66	♂	Pneumonie	90	Norm.	—	Norm.	0,80	M.	Norm.	0	0	Normaux.
68	♂♀	Myocardite	85	Norm.	+	Norm.	0,60	M.	Norm.	0	0	Normaux.
69	♀♂	Congest. pulm.	40	Norm.	—	Lég. sclérosés	0,85	P. et M.	Norm.	0	0	Lég. sclér. inter et intralobul.
70	♂♀	Myocardite	90	Norm.	—	Norm.	1,60	M.	Norm.	—	0	Norm.
83	♀	Congest. pulm.	65	Norm.	+	Norm.	1	G. et P.	Norm.	+	0	Norm. sauf lipomatose.

(1) Moyenne générale des poids : 83 gr. 32.

4 PANCRÉAS D'ENFANTS

Ages	Sexe	Cause de la mort.	Poids	Acini		Canaux excréteurs	Ilots				Formes de transition	Tissu conjonctif, élastiq graisseux ; vaisseaux.
				Cellules	Graisse		Nombre par mm.²	Volume	Etat des cellules	Graisse		
6 ans	♀	Scarlatine		Norm.	0	Lég. sclérosés	0.70	M. et G.	Normales	0	0	Très lég. sclér. interlobul,
30 j.	♂			Norm.	0	Normaux	0,65	M.	Norm.	0	0	Normaux.
1 j.	♂			Norm.	0	Sclérosés	1,62	M.	Norm.	0	+	Sclér. interct intralob : acinie
	♀			Norm.	0	Lég. sclérosés	0,95	M.	Norm.	0	0	Très lég. sclér. interlob. et

10 PANCRÉAS DE JEUNES PORCS

18 m.				Norm.	0	Norm.	1,05	P. et M.	Normales	0	0	Norm. graisse interlobul.
—				Norm.	0	Norm.	0,70	M.	Norm.	0	0	Norm. graisse interlob.
—				Norm.	0	Norm.	0,90	G.	Norm.	0	0	Norm. sauf : lipomatose.
—				Norm.	0	Norm.	0,80	P.	Norm.	0	0	Norm. graisse interlob.
—				Norm.	0	Norm.	0,95	M.	Norm.	0	0	Norm. matszellen.
—				Norm.	0	Norm.	1,18	M.	Norm.	0	0	Norm. ganglion nerveux.
—				Norm.	0	Norm.	0,90	M.	Norm.	0	0	Norm. sauf : lipomatose.
—				Norm.	0	Norm.	0,95	M.	Norm.	0	0	Norm.
—				Norm.	0	Norm.	1,25	M.	Norm.	0	0	Norm.
—				Norm.	0	Très lég. sclér.	1	M.	Norm.	0	0	Norm. glanglions nerveux.

3 PANCRÉAS DE SUJETS DIABÉTIQUES

		Diabète maigre		Norm.	+	Sclérosés lég.	0,01	P.	Picn. et dégén. graiss.	+	—	Normal sauf lég. sclér. des v
		Diabète bronzé		N. + pig.	0	Sclérosés	0,21	G.	Dégén. pig.	0	+	Scléro-lipomat. acini et ilots mentat. Sclér. des vaiss.
		Diabète gras		Norm.	—	Normaux	0,35	M. et P.	Normaux	—	+	Normaux.

CONCLUSIONS

I. — L'examen d'un nombre déjà considérable de pancréas diabétiques a permis de constater que ce viscère était parfois intact, mais plus souvent altéré.

Les altérations portent tantôt sur les acini, tantôt sur les îlots et, plus souvent, sur ces deux parties à la fois.

De l'examen de la discussion de ces constatations, en apparence assez décevantes, sont nées les trois théories :

De l'insuffisance acineuse ;
De l'insuffisance insulaire primitive ;
De l'insuffisance insulaire secondaire.

La théorie de l'insuffisance acineuse est évidemment peu satisfaisante, puisqu'elle conduit à supposer que, sans cause connue, une même lésion peut ou non engendrer le diabète.

La théorie de l'insuffisance insulaire secondaire, ne permet guère de comprendre comment et pourquoi les lésions acineuses et insulaires se peuvent voir à l'état de pureté. Elle n'explique pas pourquoi la ligature du canal de

Wirsung, qui détruit les acini, n'entraîne pas finalement la disparition des îlots. Enfin elle cadre assez mal avec les observations de pancréas diabétiques dans lesquels les formes, dites de transition, ne sont anormales ni par leur aspect, ni par leur nombre.

La théorie de l'insuffisance langerhansienne primitive semble démontrée par l'existence des cas de Dieckhoff, Ssobolew, Schmidt, Wright et Joslin, Herzog, Thoinot et Delamare, dans lesquels une altération insulaire primitive, considérable et élective, sinon spécifique, apparaît comme la seule lésion capable d'expliquer le diabète.

On lui a cependant objecté :

1° L'absence de lésions insulaires chez certains diabétiques ;

2° La fréquence et l'intensité des lésions insulaires chez les non-diabétiques.

Il nous paraît évident que la première objection aurait une grande valeur si l'origine pancréatique de tous les diabètes était démontrée. Quant à la seconde objection (fréquence et intensité des lésions insulaires chez les témoins) il nous semble que nos recherches nous autorisent à la réfuter catégoriquement.

Il résulte en effet de nos examens que :

a) Les lésions insulaires des témoins sont beaucoup moins fréquentes que les lésions dites parenchymateuses.

Sur 64 cas, 8 seulement présentent des lésions de sclérose légère des îlots, par contre, 24 fois on trouve des altérations, le plus souvent légères du parenchyme glandulaire.

b) Que les lésions insulaires des témoins sont beaucoup moins fréquentes et surtout beaucoup moins intenses que celles des diabétiques. Deux de nos diabétiques sur trois présentaient des lésions profondes des îlots de Langerhans.

Vu : Le président de la thèse,
THOINOT.

Vu : Le Doyen,
DEBOVE.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE (1)

Cl. Bernard. — Leçons sur le diabète et la glycogénie animale, 1877.

Band et Windle. — Brit. Méd. journal, 908-919, 1883.

Bouchardat. — *Annuaire de Thérapeutique*, 1846. Traité du diabète, 1875.

Bréchemin. — *Bulletin Société anatomique*, Paris, 1879.

Chopart. — Maladie des voies urinaires, 1830.

Caplick. — Inaug. Dissertation, 1882, Kiel.

Carnot et Amet. — De la dégénérescence des îlots de Langerhans en dehors du diabète. C. R. Soc. Biol., 1905.

Curtis et Gellé. — De l'importance des formes de transition acino-insulaires ou insulo-acineuses dans l'interprétation des lésions du pancréas diabétique. C. R. de la Soc. de Biol.. S. du 20 juin 1905.

Curtis. — *Bulletin de la Société centrale de Médecine du Nord*, 1902.

De Dominicis. — *Gaz. hebd. Méd.*, 1890. *Münchener Méd. Wochenschrift*, 1891. *Arch. de Méd. expér.*, 1893.

Diamare. — Studii comparativi sullo isole di Langerhans del

(1) Nous ne donnons ici que la bibliographie concernant l'anatomie pathologique. L'anatomie complète, normale, sera trouvée dans la *Revue de Laguesse* de 1907.

pancréas. *Journal international d'Anatomie*, t. XVI, 1899.

Dieckhoff. — Beitrage zur pathol. Anatomie des pancréas, mit besonderer Berücksichtigung der Diabetesfrage. *Med. Inaug. Rostock*, 1894, et *Festschrift für Thierfelder Leipzig*, 1895.

Ferraro. — *Archives italiennes de Biologie*, 1883-1884.

Frison. — *Marseille médical*, 1875.

Fleiner. — *Berliner klin. Wochenschrift*, 1894.

Frericks. — Traité des maladias du foie, 1866.

— Traité sur le diabète, 1885.

Gellé (E.). — Contribution à l'étude des lésions du pancréas dans le diabète pancréatique. *Thèse médecine*, Lille, 1905.

Gentes (L.). — Morphologie et structure des îlots de Langerhans chez quelques mammifères. Evolution et signification des îlots en général. *Thèse médecine*, Bordeaux, 1901.

Gueillot. — *Gazette médicale*, Paris, p. 237,264, 282 ; 1881.

Gonthier de la Roche. — Modifications histologiques du pancréas chez le cobaye après exclusion partielle. *Thèse médecine*, Lille, 1903.

Gutmann (C.). — Beiträge zur Pathologie des pankreas dei Diabetes. *Virchow's Archiv*. Bb.. 172, 1903.

Hansemann (von). — Die Beziehungen des pankreas zum diabetes. *Zeitschr. f. klin. Méd.* Bd., 26, 1894.

— Ueber die Structur und das Wesen der Gefässinseln des Pankreas. *Verhandlungen d. deutsh. Pathol. Gesell.*, IV, 1901.

Hoppe-Seyler. — Sarcome du pancréas dans le diabète des artério-scléreux. *Deutsche Arch. f. klin. Médic.*. LXXXI, p. 119, 1905.

Hedon. — *Archiv. Méd. Expériment.*, 1893.

— *Arch. de Physiologie*, 1892, p. 245 et 617.

— Société de Biologie, 1892.

Herxheimer (Gottlob). — Pancréas und Diabetes. *Deutsche Medic. Wochenschrift*, 24 mai 1905.

Herzog. — Zur Histopathologie der Pankreas beim Diabetes mellitus. *Virchow's Archiv.* Bd. 168, 1902.

Karakascheff. — Ueber das Verhalten der Langerhans'schen Inseln des Pankreas bei Diabetes mellitus. *Deutsch. Archiv. für kin. Méd.* Bd. 82, 1904.

Kasahara. — Ueber das Bindegewebe des Pankreas bei verschiedenen Krankeiten. *Virchows's Archiv.* Bd. 143, 1896.

Harnack. — *Arch. für Klin. Medec.* Bd. 13, 1874.

Israel. — *Virchow's Arch.* Bd. 83, p. 181, 1881.

Joneway et Oertel. — Bemerkung zur Pathologie der zuckerharnruhr. *Virchow's Arch.* Bd. CLXXI, 1903.

Hallion. — Du rôle des sécrétions pancréatiques en pathologie. Rapport présenté au congrès français de médecine, Liège, sept. 1905.

Laguesse. — Comptes rendus Société Biol., 1893, 20 juin et 20 juillet.

— Comptes rendus Société Biol., oct. 1894 et oct. 1895.

— *Journal de l'Anatomie*, 1896.

— *Archiv. d'Anat. macroscopique*, 1902-1903.

— Société de Biologie, S. du 25 mars 1905.

— *Écho Médical du Nord*, 1902.

— Enige Wörte uber den ersten Ursprung der Inselntheorie. *Allg. Path. und Path. Anat.*, 1904. XX Bd.

Lancereaux. — *Bulletin Académie de Médecine*, 1877.

— *Union Médicale*, Paris, 1880.

— *Bulletin Académie de Médecine*, Paris, 1888.

— *Bulletin Académie de Médecine*, Paris, 1904.

— Traité des maladies du foie et du pancréas, 1900.

Lazarus. — *Zeitschrift f. klin. Med. Leyden u. Klemperer*, Berlin, 1904.

Lécorché. — Traité du diabète, 1877.

Lemoine et Lannois. — *Archives de Méd. expérimentale*, 1891.

Launoy. — Biologie médicale. Paris, 1904 (*Revue générale*).

Lépine (J.). — *Arch. de Méd. expériment.*, 1891-1892.

— *Revue de Médecine*, 1892.

— Société de Biol., p. 161, *Lyon Médical*, 1903.

Lorand. — Des lésions de certaines glandes vasculaires sanguines dans le diabète. Société de méd. de Hambourg, 6 déc. 1904.

Minkowski et Mering (V.). — *Centralblatt für Klin. Med.*, nº 5, 1889, et *Berliner Klin. Wochenschrift*, 1890-1892, *Arch. f. Exper. pathol. und Pharmak.*, 1893, Bd. XXXI.

Mollaret. — *Thèse*, Paris, 1904.

Notta. — *Union Médicale*, Paris, 1881.

Opie. — Relation of diabetes mellitus to lesions of the pancreas. *Journ. of experiment. med.*, vol. V, 1901.

— On the relation of chronic. interstitial pancreatitis to the islands of Langerhans and to Diabetes mellitus. *Journ. of experiment. med.*, vol. IV, 1901.

Recklinghausen. — Trois cas de diabète sucré. *Virchow's Arch.* Bd. 90, 1864.

Ruhle. — *Berliner Klin. Wochenschrift*, 1879.

Renaut. — *Archives d'Anatomie microscopique*, 1903-1904.

Sandmeyer. — *Deutsche Archiv für klin Méd.*, 1892.

Sauerbeck. — Die Langerhansschen Inseln in normalen und kranken. Pankréas des Menschen, insbesondere beim Diabetes. *Virchow's Arch.* Bd., 177, 1904-5.

— Die Langerhansschen Inseln des Pankreas und ihre Beziehung zum Diabetes mellitus. Ergebnisse des allgem Pathol und pathol. anat., VIII. Jahrg., II, Abth., 1902. Wiesbaden, 1904-5.

Seibel. — Etude de quelques cas de diabète. *Thèse* de Paris, 25 mai 1905.

Schabad. — *Zeitschrift für Klin. Médic.* Bd., 24, 1894.

Schafer. — *Britisch médical journal*, 1895, août.

Schmidt. — *München. Médic. Wochenschrift*, nº 2, 1902.

Silver. — Transaction of the Pathological Society of London, 1873.

Silver Irving. — Transact. of. Path. Society, London, 1878.

Schulze Walter. — Die Bedeutung der Langerhansschen Inseln im Pankreas. *Arch. f. mikr. Anatom.*. Bd. LVI, 1900.

Ssobolew. — *Virchow's Arch.*Bd. 108, 1900, et *Centralblatt für allgem. Pathologie und patholog. Anatom.*, 1900.

Thoinot et Delamare. — *Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux*, 22 avril 1904.

— L'insuffisance langerhansienne. *Presse médicale*, 3 août 1904.

— Etude sur le pancréas diabétique. *Archive de Médecine expérimentale et d'anatomie pathologique*, mars 1907.

Thiroloix. — *Thèse médecine*, Paris, 1892. *Archives de Physiologie*, 1897. Société de Biologie, 1892.

Thiroloix et Debré. — Soc. anat., 1906.

Weichselbaum et Stangl. — Zur Kenntniss der feineren Veränderungen des Pankreas bei Diabetes mellitus. *Wiener klin Wochenschrift*, 1901, nº 41.

— Weitere histologische Untersùchungen des Pankreas bei Diabetes mellitus. *Wiener klin. Wochenschrift*, 1902, nº 38.

Wright et Joslin. — *Journal of medical Research*, 1901, vol. VI, nº 2.

Williamson. — *Brit. Med. Journal*, p. 93, nº 514 de l'Epithome, 1802. *Brit. Med. Journal*, nº 398, 1894.

IMPRIMERIE F. DEVERDUN, BUZANÇAIS (INDRE)